

# 沙库巴曲缬沙坦对持续性心房颤动导管消融术后临床疗效的影响:基于倾向性评分的单中心队列研究\*

梁晓芳<sup>1</sup> 李文华<sup>1</sup> 宋艳斌<sup>1</sup> 薛社亮<sup>1</sup> 王娟<sup>1</sup> 凤伟祥<sup>1</sup> 徐波<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨沙库巴曲缬沙坦对持续性心房颤动(房颤)导管消融术后中远期预后的影响。方法:回顾性分析我院2019年1月—2022年11月因持续性房颤行导管消融术的患者210例,分为沙库巴曲缬沙坦组(ARNI组,93例)和ACEI/ARB组(117例)。采用1:1倾向性匹配评分,比较匹配后两组手术相关参数(手术时间、术式、单圈隔离率、左心房基质、手术前后左心房脉冲压、平均左心房压)、手术并发症、复合终点事件和左心功能指标的差异。结果:倾向性评分后ARNI组和ACEI/ARB组共有72对匹配成功,两组手术时间、单圈隔离率、电复律率、手术前后左心房脉冲压、平均左心房压和术后并发症比较均差异无统计学意义。与ACEI/ARB组相比,ARNI组术后6个月的房颤复发率显著降低(25.00% vs 11.11%, $P=0.048$ ),心力衰竭加重比例明显减少(11.11% vs 2.78%, $P=0.044$ );两组心血管死亡率和再住院率比较差异无统计学意义。亚组分析中,基质标测显示,两组存在低电压区域比例比较差异无统计学意义(65.28% vs 72.22%);与ACEI/ARB组相比,ARNI组存在左心房基质不良的患者6个月房颤复发率显著降低(33.33% vs 12.00%, $P=0.017$ )。6个月左心功能和生化指标随访发现,与ACEI/ARB组相比,ARNI组左心房直径(LAD)显著降低[(43.08±6.54) mm vs (40.71±4.50) mm, $P=0.017$ ],N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平显著降低[333.00(121.00,870.00) pg/mL vs 195.00(88.50,429.50) pg/mL, $P=0.018$ ],纽约心功能分级显著减小( $P=0.025$ )。多因素logistic回归分析显示,沙库巴曲缬沙坦为左心房基质不良的持续性房颤患者导管消融术后6个月无房颤复发的保护性因素( $OR=0.291,95\%CI:0.094\sim 0.904,P=0.033$ )。结论:沙库巴曲缬沙坦可有效减少持续性房颤导管消融术后6个月的复发率,改善其左心功能,获益可能主要来自对左心房不良基质的改善作用。

**[关键词]** 心房颤动;导管消融;沙库巴曲缬沙坦;复合终点事件;左心房基质

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.009

**[中图分类号]** R541.7 **[文献标志码]** A

\*基金项目:江苏大学医教协同创新基金(No:JDYY2023077、JDYY2023076);常州市科技发展规划[No:(社会发展)CE20205004]

<sup>1</sup>江苏大学附属武进医院心内科 徐州医科大学武进临床学院(江苏常州,213017)

通信作者:李文华,E-mail:64641233@qq.com

**引用本文:**梁晓芳,李文华,宋艳斌,等.沙库巴曲缬沙坦对持续性心房颤动导管消融术后临床疗效的影响:基于倾向性评分的单中心队列研究[J].临床心血管病杂志,2023,39(9):699-706. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.009.

- [19] Mehta SR, Eikelboom JW, Demers C, et al. Congestive heart failure complicating non-ST segment elevation acute coronary syndrome: incidence, predictors, and clinical outcomes[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2005, 83(1):98-103.
- [20] Feng L, Karpinski PH, Sutton P, et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex[J]. Tetrahedron Lett, 2012, 53(3):275-276.
- [21] 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会心血管分会, 中国高血压联盟, 等. 沙库巴曲缬沙坦在高血压患者临床应用的中国专家建议[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(2):108-114.
- [22] 刘岳, 汪芳. 沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药效学特点[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(2):198-200.
- [23] Torrado J, Cain C, Mauro A G, et al. Sacubitril-Valsartan Averts Adverse Post-Infarction Ventricular Remodeling and Preserves Systolic Function in Rabbits[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(19):2342-2356.
- [24] McMurray J, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):993-1004.
- [25] Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril-valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure[J]. Circulation, 2020, 141(5):352-361.
- [26] Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical Trial [J]. JAMA, 2019, 322(11):1077-1084.
- [27] Januzzi JJ, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. JAMA, 2019, 322(11):1085-1095.

(收稿日期:2023-04-26)

## Effect of sacubitril/valsartan on clinical outcomes in patients with persistent atrial fibrillation undergoing catheter ablation: a single-center cohort study using propensity score matching

LIANG Xiaofang LI Wenhua SONG Yanbin XUE Sheliang WANG Juan  
FENG Weixiang XU Bo

(Department of Cardiology, Wujin Hospital Affiliated with Jiangsu University, the Wujin Clinical College of Xuzhou Medical University, Changzhou, Jiangsu, 213007, China)

Corresponding author: LI Wenhua, E-mail: 64641233@qq.com

**Abstract Objective:** To investigate the effect of sacubitril/valsartan on the mid- and long-term prognosis in patients with persistent atrial fibrillation undergoing catheter ablation. **Methods:** A retrospective analysis encompassed 210 patients who underwent catheter ablation for persistent atrial fibrillation at our medical facility between January 2019 and November 2022. Participants were categorized into two groups: the sacubitril/valsartan group (ARNI group,  $n=93$ ) and the ACEI/ARB group ( $n=117$ ). A 1:1 propensity score matching method was employed to compare discrepancies in procedure-associated parameters (procedure duration, operative approach, single-loop isolation rate, left atrial substrate, pre- and post-surgery left atrial pulse pressure, mean left atrial pressure), complications, composite endpoint events, and indicators of left heart function between the two cohorts. **Results:** After the application of propensity score matching, 72 matched pairs were successfully included in the study. No statistically significant differences were observed in terms of procedure duration, single-loop isolation rate, instances of electrical resuscitation, pre- and post-operative left atrial pulse pressures, mean left atrial pressure, and postoperative complications between the two groups. In comparison to the ACEI/ARB group, the ARNI group exhibited a significantly reduced recurrence rate of atrial fibrillation (25.00% vs 11.11%,  $P=0.048$ ) and a decreased occurrence of heart failure exacerbation (11.11% vs 2.78%,  $P=0.044$ ) after 6 months operation. No noteworthy disparities were detected in cardiovascular mortality and readmission rates between the two groups. Subgroup analysis indicated no substantial distinction in the proportion of low voltage areas in substrate mapping between the two groups (65.28% vs 72.22%). Furthermore, individuals with poor left atrial substrate within the ARNI group demonstrated a significantly lower 6-month atrial fibrillation recurrence rate in comparison to the ACEI/ARB group (33.33% vs 12.00%,  $P=0.017$ ). Six months follow-up showed that left atrial diameter (LAD) [(43.08 ± 6.54) mm vs (40.71 ± 4.50) mm,  $P=0.017$ ], NT-proBNP levels [333.00 (121.00, 870.00) pg/mL vs 195.00 (88.50, 429.50) pg/mL,  $P=0.018$ ], and NYHA grade ( $P=0.025$ ) were significantly reduced in the ARNI group compared with those in the ACEI/ARB group. Multiple logistic regression analysis showed that sacubitril/valsartan was a protective factor for freedom from atrial arrhythmia recurrent 6 months after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation with poor left atrial substrate ( $OR=0.291$ , 95%CI 0.094–0.904,  $P=0.033$ ). **Conclusion:** Sacubitril/valsartan exhibits the potential to effectively mitigate the 6-month recurrence rate and enhance left heart function in patients with persistent atrial fibrillation undergoing catheter ablation. These benefits are likely derived from the improvement of poor left atrial substrate.

**Key words** atrial fibrillation; catheter ablation; sacubitril/valsartan; composite endpoint events; left atrial substrate

心房颤动(房颤)是临床上最常见的持续性心律失常,影响约1%的普通患者和高达6%的60岁以上的患者。除了影响患者的生活质量外,房颤还与卒中、心力衰竭(心衰)和病死率的增加密切相关<sup>[1]</sup>。研究发现,早期节律控制可以有效改善房颤症状,预防房颤进展,减少心血管并发症的风险<sup>[2]</sup>。其中,导管射频消融已经成为治疗症状性房颤的有效方法。与抗心律失常治疗相比,导管消融在减少房颤复发(相对风险降低53%,绝对风险降低29%)和改善症状方面表现出更好的优势<sup>[3]</sup>。2021年中国房颤管理指南已经将经抗心律失常药物治疗无效或不能耐受的症状性持续性房颤的导管消

融推荐级别提高到I A<sup>[4]</sup>。然而,房颤导管消融术后的远期预后并不理想,据报道3年复发率高达20%,10年复发率高达40%<sup>[5]</sup>。因此,如何提高持续性房颤导管消融术后窦性心律的长期维持率值得关注。

一项包含13个研究共计2 825例患者的meta分析显示,左心房直径与房颤导管消融术后复发密切相关<sup>[6]</sup>。另一项meta分析纳入了21个研究共计3 822例患者,结果显示左心房容积指数是房颤导管消融术后复发的可靠预测因子<sup>[7]</sup>。因此逆转左心房重构可能是提高持续性房颤导管消融术远期成功率的有效方法。

沙库巴曲缬沙坦是一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI),对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和神经肽类激素(NPs)都有很好的抑制作用<sup>[8]</sup>。研究显示,沙库巴曲缬沙坦可以减少射血分数保留心衰患者的左心房大小<sup>[1]</sup>。动物实验也发现,沙库巴曲缬沙坦显著减轻了房颤动物模型的心脏重构<sup>[9]</sup>。此外,沙库巴曲缬沙坦可以改善房颤患者的心房重构,有利于房颤合并心衰患者窦性心律的维持<sup>[1,10]</sup>。然而,沙库巴曲缬沙坦能否改善持续性房颤患者导管消融术后中远期预后尚不清楚,本研究拟对此进行探讨。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性分析2019年1月—2022年11月于我院行导管消融的持续性房颤患者245例。排除标准:①既往有房颤导管消融史;②合并梗阻性肥厚型心肌病;③严重低血压(收缩压 $< 90$  mmHg,  $1$  mmHg=0.133 kPa)或严重的肝肾功能不全;④临床或随访资料不全。根据排除标准,最终纳入210例患者进行下一步分析。根据术后有无使用沙库巴曲缬沙坦,将所纳入患者分为沙库巴曲缬沙坦组(ARNI组,93例)和非沙库巴曲缬沙坦组(ACEI/ARB组,117例)。ACEI/ARB组根据患者情况选用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI,培哚普利)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB,缬沙坦)类药物。本研究获得常州市武进人民医院伦理委员会的审查和批准(No:2021-SR-007)。

### 1.2 基线资料收集

收集患者的基线资料,包括年龄、性别、BMI、个人史(吸烟、饮酒)、既往史[高血压、2型糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺病(COPD)]、血生化、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分、NYHA心功能分级和心脏超声指标[左心房直径(LAD)、左心室舒张末期径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、三尖瓣反流(TR)和二尖瓣反流(MR)程度]。

### 1.3 倾向性评分匹配

为最小化组间的选择偏倚,尽可能消除存在的混杂因素,采用SPSS 22.0统计软件行1:1倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)调整基线数据的差异。将年龄、性别、BMI、既往史(高血压、糖尿病和冠心病)、肌酐清除率(Ccr)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分、NYHA分级和心脏超声指标(LAD、LVEF和LVEDD)纳入PSM模型,采用不替换最邻近匹配模式,设定卡钳值0.1,通过匹配前后的标准化差异来检验匹配性能,小于10%代表匹配良好。双侧 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

### 1.4 术前准备和手术过程

患者术前均服用抗凝药物(华法林维持INR 2~3,或达比加群 110~150 mg bid,或利伐沙班 15~20 mg qd)2个月,或手术前1天经食管超声心动图(TEE)或手术当天心房内超声(ICE)排除左心耳血栓,手术均采用不间断抗凝策略。按70~100 U/kg静脉给予普通肝素,术中维持ACT 350~400 s。所有持续性房颤均于CARTO3系统下行环肺静脉前庭电隔离术,根据术中左心房基质情况采用后壁BOX和(或)基质改良和(或)线性消融。若上述消融后未转为窦性心律,则120~150 J双向波同步电复律,验证消融线阻滞。ARNI组术后当天给予沙库巴曲缬沙坦口服,25 mg bid起,根据血压情况调整剂量,直到靶剂量200 mg bid。ACEI/ARB组术后当天给予培哚普利,2 mg起,qd口服,根据血压情况调整剂量,直到每天8 mg的靶剂量;ACEI不能耐受的改用缬沙坦,40 mg起,口服,直到每天160 mg的靶剂量。围手术期若出现血压偏低,可予以多巴胺3~10  $\mu$ g/kg/min泵入,直至停用多巴胺后血压能维持在90/60 mmHg以上启用ARNI或ACEI(ARB)药物。

### 1.5 手术相关指标和并发症

记录手术时间、双侧单圈隔离率、电复律率、房颤术中打停率、左心房基质、术式(基质改良、后壁BOX、线性消融)、手术前后左心房脉冲压(LApp,左心房收缩压峰值与左心房最低谷值压的差值)和平均左心房压[LAPmean,左心房舒张压+1/3(左心房收缩压-左心房舒张压)]。窦性心律下行左心房电压标测,低电压区表示电压值 $< 0.5$  mV,瘢痕区表示电压值 $< 0.05$  mV,低电压区和瘢痕区面积占整个左心房面积30%以上时为存在左心房基质不良。手术相关并发症包括心包填塞、心房食管瘘、出血、血肿、假性动脉瘤、动静脉瘘、术后低血压、感染和脑栓塞。

### 1.6 随访复合终点事件和心功能

6个月随访复合终点事件包括房颤复发、心衰加重、再住院率和心血管相关死亡。房颤复发定义为导管消融术3个月空白期后出现持续时间大于30 s的房性心动过速、心房扑动或房颤。术后第6个月行二维超声心动图评估心脏结构和功能,记录LAD、LVEDD、LVEF、CO、TR和MR。其中TR和MR程度分为4个等级:0为无反流,1为轻度反流,2为中度反流,3为重度反流。术后6个月评估NYHA分级情况,检测NT-proBNP水平。

### 1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0分析数据。符合正态分布的连续性变量用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本

$t$  检验;非正态分布的连续性变量用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用秩和检验。分类变量用计数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率。房颤导管消融术后复发的相关因素采用多因素 logistic 回归分析。双侧检验  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料 PSM 前后的比较

ACEI/ARB 组和 ARNI 组的基线数据和临床特征见表 1。匹配前,两组性别、高血压史、冠心病史、NT-proBNP 水平、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分、LVEF 相比较存在明显的统计学差异(均  $P < 0.05$ )。根据匹配前组间的差异,共纳入 13 个混杂

变量行 PSM,采用 1:1 匹配模式,两组共有 72 对患者匹配成功。匹配后两组间的这 13 个混杂变量相比较差异无统计学意义,见表 1。匹配后的各指标的标准化差异均  $< 10\%$ ,表明匹配度良好。

### 2.2 PSM 后两组手术相关参数的比较

匹配后,ARNI 组和 ACEI/ARB 组总手术时间、电复律率、左心房基质不良区域(低电压或瘢痕区)占整个左心房面积 30% 以上的患者比例相比较均差异无统计学意义。所有患者均完成双侧环肺静脉电隔离术,两组其他消融策略(左心房基质改良、后壁 BOX 电隔离和线性消融)的患者比例,以及手术前后 LApp 和 LAPmean 相比较均差异无统计学意义。见表 2。

表 1 PSM 前后 ACEI/ARB 组和 ARNI 组基线资料的比较

Table 1 Baseline data before and after PSM in the ACEI/ARB group and ARNI group

例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

项目	匹配前		$\chi^2/Z/t$	$P$	匹配后		$\chi^2/Z/t$	$P$
	ACEI/ARB 组(117 例)	ARNI 组(93 例)			ACEI/ARB 组(72 例)	ARNI 组(72 例)		
年龄/岁	68.90±9.06	70.37±9.03	1.407	0.161	70.47±6.90	70.08±8.88	0.031	0.975
男性	65(55.56)	53(56.99)	0.043	0.889	41(56.94)	41(56.94)	0.000	1.000
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.80 (22.98,26.76)	25.61 (22.43,28.03)	-1.019	0.308	24.61 (22.86,26.17)	25.66 (22.72,28.11)	-1.822	0.068
高血压	71(60.68)	73(78.49)	7.627	0.007	51(70.83)	53(73.61)	0.138	0.853
糖尿病	31(26.50)	29(31.18)	0.558	0.539	21(29.17)	16(22.22)	0.909	0.446
冠心病	18(15.38)	27(29.03)	5.732	0.019	13(18.06)	13(18.06)	0.000	1.000
COPD	12(10.26)	6(6.45)	0.957	0.458	6(8.33)	4(5.56)	0.430	0.745
吸烟	26(22.22)	23(24.73)	0.182	0.743	17(23.61)	17(23.61)	0.000	1.000
饮酒	12(10.26)	12(12.90)	0.359	0.663	7(9.72)	8(11.11)	0.074	1.000
ALT/(U/L)	20.00 (14.00,29.00)	18.00 (13.50,26.00)	-1.414	0.254	19.00 (14.00,27.00)	17.00 (13.00,26.75)	-1.078	0.281
Cr/( $\mu$ mol/L)	69.10 (57.45,88.42)	63.52 (51.43,89.95)	-1.317	0.188	78.00 (66.33,89.98)	79.80 (70.53,91.08)	-0.947	0.344
Ccr/(mL/min)	66.94 (56.55,86.22)	66.01 (52.78,80.43)	-0.872	0.383	67.60 (51.74,82.51)	66.96 (52.86,87.61)	-0.260	0.795
NT-proBNP/(pg/mL)	535.00 (290.00,1 241.00)	824.00 (456.50,1 475.00)	-1.995	0.046	556.50 (290.00,1 410.00)	843.00 (439.50,1 502.50)	-1.307	0.191
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 评分	3(2,4)	4(3,5)	-2.337	0.019	3(3,4)	3(2,2.5,4)	-0.342	0.732
NYHA 分级	2(1,3)	2(2,3)	-1.750	0.080	2(1,3)	2(1,2.5,3)	-0.239	0.811
LAD/mm	44.00 (42.00,48.00)	44.00(42.00,48.00)	-0.665	0.506	45.00(42.25,48.00)	44.00(41.25,48.00)	-1.070	0.284
LVEDD/mm	49.00 (46.00,52.00)	50.00 (46.00,52.50)	-0.016	0.987	49.00 (45.00,51.75)	48.00 (45.00,51.00)	-1.136	0.256
LVEF/%	59.00 (53.00,63.00)	56.00 (45.00,61.00)	-2.499	0.012	57.50 (48.50,62.00)	56.00 (53.00,62.00)	-0.342	0.732
CO/(L/min)	5.39 (4.53,6.27)	5.07 (4.09,6.07)	-1.699	0.089	5.23 (4.50,6.30)	5.07 (4.05,5.93)	-1.820	0.069
TR 分级	1(1,1)	1(1,1)	-0.079	0.937	1(1,1)	1(1,1.75)	0.000	1.000
MR 分级	1(1,1)	1(0,1)	-0.089	0.929	1(0,1)	1(0,1)	-0.086	0.932

ALT:谷丙转氨酶;Cr:血清肌酐。



表 2 ACEI/ARB 组和 ARNI 组手术相关参数比较  
Table 2 Operation-related parameters in the ACEI/ARB group and ARNI group

参数	例(%)		$\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$	
	ACEI/ARB 组(72 例)	ARNI 组(72 例)	$\chi^2/Z/t$	<i>P</i>
手术时间/min	265.00(217.50,313.75)	272.00(215.50,315.00)	-0.334	0.739
右侧单圈隔离率	39(54.17)	43(59.72)	0.453	0.614
左侧单圈隔离率	38(52.78)	35(48.61)	0.250	0.739
电复律率	54(75.00)	51(70.83)	0.316	0.708
术中左心房 30%以上面积存在 基质不良	51(70.83)	50(69.44)	0.033	1.000
术中行基质改良	47(65.28)	52(72.22)	0.808	0.472
后壁 BOX 术式	58(80.56)	61(84.72)	0.436	0.661
线性消融	28(38.89)	32(44.44)	0.457	0.612
术前 LAPmean/mmHg	10.53±5.27	10.98±4.37	0.399	0.691
术毕 LAPmean/mmHg	13.53±4.94	13.17±5.37	-0.275	0.784
术前 LApp/mmHg	11.31±5.32	10.42±4.23	-0.791	0.432
术毕 LApp/mmHg	12.96±6.68	11.74±5.08	-0.843	0.402

### 2.3 两组术后并发症和复发终点事件的比较

术后并发症方面,ACEI/ARB 组和 ARNI 组均未发生心房食管瘘、动静脉瘘和假性动脉瘤等。两组心包填塞、消化道出血、腹股沟血肿、感染和脑栓塞发生率比较差异无统计学意义。值得注意的是,ARNI 组术后发生低血压的比例高于 ACEI/ARB 组,但尚未达到统计学差异。

随访 6 个月,与 ACEI/ARB 组相比,ARNI 组房颤复发率显著降低,心衰加重比例明显减少(均  $P < 0.05$ );再住院率有降低趋势,但尚未达到统计学差异。两组心血管死亡率无显著差异。见表 3。

### 2.4 左心房基质不良亚组分析

将左心房基质不良的患者纳入亚组分析,ACEI/ARB 组和 ARNI 组存在左心房基质不良患者比例无显著差异(70.83% vs 69.44%)。两组存在左心房基质不良的患者手术前后 LAPmean 和 LApp 均无显著差异;ARNI 组 6 个月房颤复发率明显低于 ACEI/ARB 组( $P < 0.05$ ),心衰加重比例和再住院率均有降低趋势,但尚无统计学差异。见表 4。

以术后 6 个月有无房颤复发作为因变量,年龄、性别、是否使用沙库巴曲缬沙坦、LAD、NT-proBNP 和 LVEF 为自变量,行多因素 logistic 回归分析。结果显示,沙库巴曲缬沙坦为左心房基质不良持续性房颤患者导管消融术后 6 个月无房颤复发的保护因素( $OR = 0.291, 95\% CI: 0.094 \sim 0.904, P = 0.033$ ),LAD 则为危险因素( $OR = 1.147, 95\% CI: 1.034 \sim 1.271, P = 0.009$ )。见表 5。

### 2.5 消融术后心功能的中长期随访

6 个月左心功能随访发现,与 ACEI/ARB 组相比,ARNI 组 LAD 和 NT-proBNP 水平显著降低,NYHA 分级明显改善(均  $P < 0.05$ ),但两组 LVEDD、LVEF、TR 和 MR 等指标均无显著差异。见表 6。

表 3 ACEI/ARB 组和 ARNI 组术后并发症和复合终点事件比较

事件	例(%)		$\chi^2$	<i>P</i>
	ACEI/ARB 组 (72 例)	ARNI 组 (72 例)		
心包填塞	1(1.39)	0		1.000
心房食管瘘	0	0		1.000
消化道出血	1(1.39)	0		1.000
腹股沟区血肿	3(4.17)	4(5.56)		1.000
动静脉瘘	0	0		1.000
假性动脉瘤	0	0		1.000
脑栓塞	1(1.39)	0		1.000
低血压	4(5.56)	8(11.11)	1.455	0.367
感染	3(4.17)	2(2.78)		1.000
6 个月复合终点事件				
房颤复发	18(25.00)	8(11.11)	3.921	0.048
心衰加重	8(11.11)	2(2.78)		0.044
心血管死亡	1(1.39)	0		1.000
再住院	7(9.72)	3(4.17)		0.080

表 4 左心房基质不良患者左心房压和 6 个月复合终点事件

Table 4 Left atrial pressure and 6-month composite endpoint events in patients with poor left atrial substrate

项目	例(%), $\bar{X} \pm S$			
	ACEI/ARB 组(51 例)	ARNI 组(50 例)	$\chi^2$	P
术前 LAPmean/mmHg	11.34 ± 5.29	10.75 ± 4.76	0.436	0.665
术后 LAPmean/mmHg	10.56 ± 7.63	11.82 ± 6.99	0.641	0.524
术前 LApp/mmHg	12.00 ± 5.52	9.82 ± 4.65	1.600	0.115
术后 LApp/mmHg	10.96 ± 8.75	10.76 ± 6.59	-0.097	0.923
6 个月复合终点事件				
房颤复发	17(33.33)	6(12.00)	6.534	0.017
心衰加重	7(13.73)	2(4.00)		0.160
心血管死亡	1(1.96)	0		1.000
再住院	6(11.76)	3(6.00)		0.487

表 5 左心房基质不良房颤患者 6 个月房颤复发的多因素 logistic 回归分析

Table 5 Risk factors of 6-month recurrence of atrial fibrillation in patients with poor left atrial substrate analyzed by multivariate logistic regression analysis

项目	B	SE	Wald	df	P	OR	95%CI
年龄	-0.051	0.040	1.641	1	0.200	0.950	0.878~1.028
性别	0.009	0.581	0.000	1	0.987	1.009	0.323~3.152
LAD	0.137	0.053	6.742	1	0.009	1.147	1.034~1.271
沙库巴曲缬沙坦	-1.233	0.578	4.558	1	0.033	0.291	0.094~0.904
ln_NT-proBNP	0.239	0.313	0.583	1	0.445	1.270	0.688~2.347
LVEF	0.014	0.032	0.194	1	0.660	1.014	0.952~1.081

表 6 ACEI/ARB 组和 ARNI 组术后 6 个月心功能情况比较

Table 6 Cardiac function indexes 6 months after surgery in the ACEI/ARB group and ARNI group

项目	例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$			
	ACEI/ARB 组(72 例)	ARNI 组(72 例)	$\chi^2/Z/t$	P
LAD/mm	43.08 ± 6.54	40.71 ± 4.50	2.419	0.017
LVEDD/mm	49.78 ± 5.47	48.84 ± 4.50	1.065	0.289
LVEF/%	59.19 ± 6.68	60.17 ± 5.07	-0.950	0.344
CO/(L/min)	5.37 ± 1.47	5.27 ± 1.32	0.415	0.678
TR 分级	1(0,1)	1(0,1)	-0.397	0.692
MR 分级	1(0,1)	1(0,1)	-0.297	0.767
NT-proBNP/(pg/mL)	333.00(121.00,870.00)	195.00(88.50,429.50)	-2.369	0.018
NYHA 分级	1(1,1)	1(1,1)	-2.247	0.025

### 3 讨论

本研究发现,沙库巴曲缬沙坦可以降低导管消融术后持续性房颤患者 6 个月的房颤复发率,减轻心衰发作,主要获益的群体是左心房基质不良的持续性房颤患者;术后使用沙库巴曲缬沙坦是左心房基质不良持续性房颤患者导管消融术后 6 个月无房颤复发的保护因素。

ACEI/ARB 类药物是 RAAS 抑制剂,是公认的房颤的上游治疗药物,可以减少新发房颤,但在预防房颤复发上效果却不显著<sup>[10-12]</sup>。目前沙库巴

曲缬沙坦主要应用于心衰和高血压领域,其临床疗效也已经被大量研究所证实<sup>[13-14]</sup>。然而,近期沙库巴曲缬沙坦的抗心律失常作用逐渐被大家关注。有研究发现,沙库巴曲缬沙坦有一定的抗心律失常作用<sup>[10,15-16]</sup>。De Diego 等<sup>[17]</sup>研究发现,沙库巴曲缬沙坦有减少射血分数下降心衰(HFrEF)患者阵发性房性心律失常发作的趋势。Chen 等<sup>[18]</sup>报道,沙库巴曲缬沙坦可以显著降低持续性房颤患者无效电复律的风险。Yang 等<sup>[1]</sup>纳入 64 例阵发性和持续性房颤患者行导管消融,结果显示 ARNI 组术

后6个月房颤复发率较缬沙坦组有下降趋势,但尚未达到统计学差异(9.4% vs 15.6%,  $P=0.708$ )。

然而,本研究发现,导管消融术后6个月ARNI组房颤复发率显著低于ACEI/ARB组(25.00% vs 11.11%,  $P=0.048$ )。这可能与本研究纳入更多的持续性房颤病例有关,提示沙库巴曲缬沙坦可能在改善持续性房颤预后方面优于ACEI/ARB。为明确沙库巴曲缬沙坦对不同左心房基质持续性房颤预后的影响,本研究分析了纳入患者的左心房基质情况,结果显示,两组均存在相当比例的左心房基质不良,组间差异无统计学意义(70.83% vs 69.44%),其中大部分持续性房颤复发的病例存在左心房基质不良(23/26, 88.46%)。进一步对左心房基质不良持续性房颤的亚组分析发现,沙库巴曲缬沙坦较ACEI/ARB可以进一步显著降低消融术后6个月的房颤复发率(33.33% vs 12.00%,  $P=0.017$ )。logistic回归分析显示,是否应用沙库巴曲缬沙坦( $OR=0.291$ ,  $P=0.033$ )和LAD( $OR=1.147$ ,  $P=0.009$ )对左心房基质不良房颤患者消融术后6个月的房颤复发有较高的预测价值。本研究表明,沙库巴曲缬沙坦降低基质不良持续性房颤复发率的作用优于ACEI/ARB,但具体分子机制尚不清楚。近来关于兔房颤模型的研究发现,沙库巴曲缬沙坦可以降低钙超载和L型钙电流密度,减轻房颤引起的心房电重构<sup>[9]</sup>。此外,沙库巴曲缬沙坦还可以减少胶原在心房的沉积,降低纤维化标志性蛋白的分布和表达,减轻心房纤维化程度,进而改善心房的结构重构<sup>[19-20]</sup>。以上机制可能是沙库巴曲缬沙坦较ACEI/ARB单药使用可以更好降低左心房基质不良房颤患者术后房颤复发的重要原因。

一项关于慢性心衰治疗的研究发现,接受沙库巴曲缬沙坦治疗的患者较ACEI/ARB单药治疗患者平均心房纵向应变显著增加(22.5% vs 26.5%)<sup>[12]</sup>。动物实验发现,沙库巴曲缬沙坦可以改善压力负荷过载小鼠的左心房和左心耳功能<sup>[19]</sup>。Yang等<sup>[1]</sup>发现,沙库巴曲缬沙坦逆转导管消融治疗术后房颤患者左心房重构的效果显著优于缬沙坦( $3.8\pm 0.5$  vs  $4.1\pm 0.4$ ,  $P=0.006$ )。在HFrEF患者中,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦可以更大程度地降低左心房容积指数、左心室收缩末期和舒张末期容积指标<sup>[21]</sup>。本研究也有类似发现:与ACEI/ARB组相比,沙库巴曲缬沙坦明显降低持续性房颤导管消融术后6个月的LAD指标 $[(43.08\pm 6.54)$  mm vs  $(40.71\pm 4.50)$  mm,  $P=0.017$ ];另外,在左心功能上,ARNI组6个月内因心衰加重患者比例明显少于ACEI/ARB组(11.11% vs 2.78%,  $P=0.044$ ),同时生化指标

NT-proBNP水平降低更明显 $[(333.00(121.00, 870.00)$  pg/mL vs  $195.00(88.50, 429.50)$  pg/mL,  $P=0.018$ ],提示沙库巴曲缬沙坦较ACEI/ARB可以更有效地改善持续性房颤导管消融术后6个月的左心功能。然而,本研究中两组LVEF水平未显示出统计学差异,考虑可能与纳入的房颤患者大部分为EF保留的心衰患者,基线EF在正常范围内,因此短时间内应用沙库巴曲缬沙坦较难有EF的明显变化。

本研究的局限性:本研究是一个小样本、单中心、回顾性研究,虽然应用了PSM来最小化基线数据的组间差异,但仍不能完全排除潜在混杂因素和选择偏倚的影响;此外,研究纳入了部分左心房基质正常的房颤患者,这部分患者可能不能从沙库巴曲缬沙坦中获益,故可能对研究结果产生一定的影响;最后,本研究中有23例因失访而临床资料不全,导致被排除,这可能会对结果产生一定影响。期待关于沙库巴曲缬沙坦对持续性房颤导管消融术后预后影响的多中心、前瞻性、双盲、随机对照研究,提供更具说服力的结论。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦可有效减少持续性房颤尤其是左心房基质不良患者导管消融术后6个月的复发率,改善其左心功能,可能获益主要来自其对左心房不良基质的改善作用。沙库巴曲缬沙坦的应用对持续性房颤导管消融术后中远期的窦律维持率有较好的疗效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Yang L, Zhang M, Hao Z, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial structural remodelling in atrial fibrillation patients[J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(4): 2428-2434.
- [2] Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation [J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1305-1316.
- [3] Shi LZ, Heng R, Liu SM, et al. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(2): 816-822.
- [4] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律失常专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15-88.
- [5] Tilz RR, Heeger CH, Wick A, et al. Ten-Year Clinical Outcome After Circumferential Pulmonary Vein Isolation Utilizing the Hamburg Approach in Patients With Symptomatic Drug-Refractory Paroxysmal Atrial Fibrillation [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2018, 11(2): e005250.

- [6] Jin X, Pan J, Wu H, et al. Are left ventricular ejection fraction and left atrial diameter related to atrial fibrillation recurrence after catheter ablation?; A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (20): e10822.
- [7] Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation; a meta-analysis [J]. *Europace*, 2018, 20(1):33-42.
- [8] Ferrari R, Cardoso J, Fonseca MC, et al. ARNIs: balancing "the good and the bad" of neuroendocrine response to HF [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(5):599-610.
- [9] Li LY, Lou Q, Liu GZ, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial electrical and structural remodeling in a rabbit model of atrial fibrillation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881:173120.
- [10] De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Upstream Therapy for Atrial Fibrillation Prevention; The Role of Sacubitril/Valsartan [J]. *Cardiol Res*, 2020, 11(4):213-218.
- [11] Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(10):1074-1082.
- [12] Russo V, Bottino R, Rago A, et al. The Effect of Sacubitril/Valsartan on Device Detected Arrhythmias and Electrical Parameters among Dilated Cardiomyopathy Patients with Reduced Ejection Fraction and Implantable Cardioverter Defibrillator [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4):1111.
- [13] Di Lenarda A, Di Gesaro G, Sarullo FM, et al. Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; Real-World Experience from Italy (the REAL-IT Study) [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2):699.
- [14] Huo Y, Li W, Webb R, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: A randomized, double-blind, 8-week study [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(1):67-76.
- [15] Gubelli S, Caivano M. Case of a patient with heart failure, dilated cardiomyopathy and atrial fibrillation treated with sacubitril/valsartan [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(sup3):19-22.
- [16] De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Favorable Effects of Sacubitril/Valsartan on the Peak Atrial Longitudinal Strain in Patients With Chronic Heart Failure and a History of One or More Episodes of Atrial Fibrillation; A Retrospective Cohort Study [J]. *J Clin Med Res*, 2020, 12(2):100-107.
- [17] de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3):395-402.
- [18] Chen Q, Chen Y, Qin F, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan on Restoration and Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Persistent Atrial Fibrillation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:870203.
- [19] Suo Y, Yuan M, Li H, et al. Sacubitril/Valsartan Improves Left Atrial and Left Atrial Appendage Function in Patients With Atrial Fibrillation and in Pressure Overload-Induced Mice [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1285.
- [20] Li SN, Zhang JR, Zhou L, et al. Sacubitril/Valsartan Decreases Atrial Fibrillation Susceptibility by Inhibiting Angiotensin II-Induced Atrial Fibrosis Through p-Smad2/3, p-JNK, and p-p38 Signaling Pathways [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(1):131-142.
- [21] Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2019, 322(11):1077-1084.

(收稿日期:2023-05-16)