

# 益生菌联合沙库巴曲缬沙坦及胺碘酮对心房颤动射频消融术后近期与远期疗效的影响

张明婷<sup>1</sup>, 毛建云<sup>1</sup>, 席建芬<sup>1</sup>, 韩文杰<sup>2</sup>, 李卓琪<sup>1</sup>, 赵东坡<sup>1</sup>

(河北省张家口市第一医院, 1. 心内科, 2. 健康管理科, 河北 张家口, 075000)

**摘要:**目的 探讨益生菌联合沙库巴曲缬沙坦及胺碘酮对心房颤动(简称房颤)射频消融术后近期及远期疗效的影响。

**方法** 将2021年6月—2022年6月张家口市第一医院收治的90例房颤射频消融术后患者随机分为3组,每组30例。对照组采用胺碘酮治疗,沙库巴曲缬沙坦组采用胺碘酮及沙库巴曲缬沙坦治疗,益生菌组采用益生菌联合胺碘酮及沙库巴曲缬沙坦治疗。比较3组复发情况、心房结构指标[左心房内径(LAD)、左心室射血分数(LVEF)、左室收缩末期容积指数(LVESVI)、左心房容积(LAV)、左室舒张末期容积指数(LVEDVI)]、心肌纤维化指标[半乳糖素-3(Gal-3)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)]、炎症反应指标[细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)]、神经内分泌激素指标[醛固酮、去甲肾上腺素(NE)、血管紧张素II(Ang II)]、肠道菌群代谢产物[总胆汁酸、氧化三甲胺(TMAO)]及不良事件发生率。**结果** 治疗后12个月,益生菌组复发率低于沙库巴曲缬沙坦组、对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗3、6、12个月后,益生菌组LAD、LAV、LVESVI、LVEDVI、sST2、Gal-3低于沙库巴曲缬沙坦组、对照组,沙库巴曲缬沙坦组上述指标低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗3、6、12个月后,益生菌组LVEF高于沙库巴曲缬沙坦组、对照组,沙库巴曲缬沙坦组LVEF高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗3、6、12个月后,益生菌组CRP、IL-6、ICAM-1、NE、醛固酮、Ang II低于沙库巴曲缬沙坦组、对照组,沙库巴曲缬沙坦组上述指标低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗3、6、12个月后,益生菌组TMAO、总胆汁酸低于对照组、沙库巴曲缬沙坦组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );3组不良事件发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 益生菌联合沙库巴曲缬沙坦、胺碘酮可改善房颤射频消融术后心房结构,抑制心肌纤维化,减轻炎症反应,调节神经内分泌激素、肠道菌群代谢产物,预防房颤远期复发,且安全性高。

**关键词:** 益生菌; 沙库巴曲缬沙坦; 胺碘酮; 心房颤动; 射频消融术; 复发

中图分类号: R 541.7; R 454; R 37 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)09-045-07 DOI: 10.7619/jcmp.20233642

## Effects of probiotics combined with sacubitril valsartan and amiodarone on short-term and long-term efficacy of patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation

ZHANG Mingting<sup>1</sup>, MAO Jianyun<sup>1</sup>, XI Jianfen<sup>1</sup>, HAN Wenjie<sup>2</sup>,  
LI Zhuoqi<sup>1</sup>, ZHAO Dongpo<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Health Management, the First Hospital of Zhangjiakou City in Hebei Province, Zhangjiakou, Hebei, 075000)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effects of probiotics combined with sacubitril valsartan and amiodarone on short-term and long-term efficacy of patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation. **Methods** A total of 90 patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation in the First Hospital of Zhangjiakou City from June 2021 to June 2022 were selected and randomly divided into three groups, with 30 cases in each group. Control group was treated with amiodarone, sacubitril valsartan group was treated with amiodarone and sacubitril valsartan, and probiotics group was treated with probiotics, amiodarone and sacubitril valsartan. The recurrence situation, atrial structure indexes [left atrial diameter (LAD), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systolic volume index (LVESVI), left atrial volume (LAV), left ventricular end diastolic volume

index (LVEDVI)], myocardial fibrosis indexes [galactin-3 (Gal-3), soluble growth stimulation expression gene 2 protein (sST2)], inflammatory response indexes [intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), C reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)], neuroendocrine hormone indexes [aldosterone, norepinephrine (NE), angiotensin II (Ang II)], metabolites of gut microbiota [total bile acids, trimethylamine oxide (TMAO)] and incidence of adverse events were compared among the three groups. **Results** At 12 months after treatment, the recurrence rate of the probiotics group was significantly lower than that of the sacubitril valsartan group and the control group ( $P < 0.05$ ); after 3, 6 and 12 months of treatment, the LAD, LAV, LVESVI, LVEDVI, sST2 and Gal-3 in the probiotics group were significantly lower than those in the sacubitril valsartan group and the control group ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the sacubitril valsartan group were also significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); after 3, 6 and 12 months of treatment, the LVEF of the probiotics group was significantly higher than that of the sacubitril valsartan group and the control group ( $P < 0.05$ ), and the LVEF of the sacubitril valsartan group was also significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ); after 3, 6 and 12 months of treatment, the CRP, IL-6, ICAM-1, NE, aldosterone and Ang II in the probiotics group were significantly lower than those in the sacubitril valsartan group and the control group, and these indexes in the sacubitril valsartan group were also significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); after 3, 6 and 12 months of treatment, the TMAO and total bile acids in the probiotics group were significantly lower than those in the control group and the sacubitril valsartan group ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in the incidence of adverse events among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Probiotics combined with sacubitril valsartan and amiodarone can improve atrial structure after radiofrequency ablation of atrial fibrillation, inhibit myocardial fibrosis, reduce inflammatory response, regulate neuroendocrine hormones and metabolites of gut microbiota, prevent long-term recurrence of atrial fibrillation, and have a high safety.

**Key words:** probiotics; sacubitril valsartan; amiodarone; radiofrequency ablation; atrial fibrillation; recurrence

心房颤动(简称房颤)的临床症状主要表现为心悸、胸闷等,若未及时得到有效治疗,可引发脑卒中、心力衰竭等并发症,严重威胁患者生命安全<sup>[1]</sup>。房颤射频消融术可有效缓解房颤的临床症状,但术后房颤复发率仍可达 20% ~ 40%<sup>[2-3]</sup>。药物治疗是降低术后复发风险的主要手段,而胺碘酮是临床常用抗心律失常药物,可有效控制房颤,但长期使用副作用较大,部分患者依从性较差<sup>[4]</sup>。沙库巴曲缬沙坦可有效逆转心室重构,其与胺碘酮联合治疗房颤可取得理想的效果<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>显示沙库巴曲缬沙坦联合胺碘酮长期应用易破坏自身肠道菌群平衡,而肠道菌群紊乱可通过代谢产物、免疫、营养代谢等途径损害心血管健康。本研究探讨在沙库巴曲缬沙坦及胺碘酮基础上联合益生菌治疗对房颤射频消融术后复发的影响,现报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究经张家口市第一医院伦理委员会审核批准(审批号:2022049),选取2021年6月—2022年6月张家口市第一医院收治的90例房颤射频消融术后患者为研究对象,根据就诊顺序预先设置1~90个编号,将所有编号导入随机数字表中,设置1:1:1的比例,随机生成对照组、沙库巴曲缬沙坦组、益生菌组,每组30例;在对应就诊序号患者入院就诊时,征得患者同意后自动纳入分组,并给予对应方案治疗。纳入标准:①经十二导联心电图证实房颤者,且房颤持续时间>7d;②持续性房颤者;③年龄≥18岁者;④存在心力衰竭的症状和(或)体征者;⑤房颤引起的心力衰竭者;⑥美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级II~IV级者;⑦意识清楚且认知功能正

常者；⑧能正常沟通交流者；⑨签署知情同意书者。排除标准：①合并低血压者；②合并甲状腺疾病者；③依从性差者；④入组前3个月内曾患有急性冠状动脉综合征者；⑤对本研究药物过敏者；⑥存在自身免疫性疾病者；⑦严重肝肾功能不全者；⑧伴有慢性传染性疾病者；⑨合并恶性肿瘤者；⑩入组前3个月内行心脏外科手术者。

## 1.2 方法

所有患者均行房颤射频消融术及强心、利尿、扩张血管等基础抗心力衰竭治疗。对照组给予胺碘酮[赛诺菲(杭州)制药有限公司,批准文号为HJ20181050]口服治疗,术后第1周为0.6 g/d,术后第2周为0.4 g/d,术后第3周为0.2 g/d,维持此剂量直至治疗结束。沙库巴曲缬沙坦组在对照组基础上给予沙库巴曲缬沙坦(Novartis Farma S.p.A,批准文号为HJ20170363)治疗,术后初始给药剂量为50 mg/次,2次/d,此后每1~2周视患者情况增加50 mg,最高给药剂量为200 mg/次,维持此剂量直至治疗结束。益生菌组在沙库巴曲缬沙坦组基础上给予双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(内蒙古双奇药业股份有限公司,0.5 g/片,每片含双歧杆菌活菌应不低于 $0.5 \times 10^7$  CFU,保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌活菌均不低于 $0.5 \times 10^6$  CFU,批准文号为S19980004)口服治疗,1.5 g/次,3次/d。3组均连续治疗12个月。

### 1.3 观察指标

1.3.1 复发情况:治疗3、6、12个月时嘱咐患者来院复诊,采用动态心电图分析仪(深圳市博英医疗仪器科技有限公司,型号为BI9900)行24 h动态心电图检查,判断房颤复发情况。

1.3.2 心房结构指标:治疗前以及治疗3、6、12个月后,采用心脏多普勒超声仪(飞利浦IE33IQETIQ7C1)测定3组左心房内径(LAD)、左心室射血分数(LVEF)、左室收缩末期容积指数(LVESVI)、左心房容积(LAV)、左室舒张末期容积指数(LVEDVI)。

1.3.3 心肌纤维化、炎症反应及神经内分泌激素指标:治疗前以及治疗3、6、12个月后,抽取患者晨起空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min离心12 min(离心半径10 cm),收集血清后采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素-6(IL-6)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)、半乳凝素-3(Gal-3)水平,采用免疫透射

比浊法测定C反应蛋白(CRP)水平,采用放射免疫法测定醛固酮、去甲肾上腺素(NE)、血管紧张素II(Ang II)水平。IL-6、sST2、ICAM-1、Gal-3检测试剂盒购自美国Novus Biologicals,CRP检测试剂盒购自国赛生物技术有限公司,NE、醛固酮、Ang II检测试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司。

1.3.4 肠道菌群代谢产物:经离心获得患者治疗前以及治疗3、6、12个月后血清,采用化学比色法测定总胆汁酸、氧化三甲胺水平。

1.3.5 不良事件:比较3组低血压、咳嗽、头晕等不良事件发生率。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0对数据进行分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- $t$ 检验;组间多个时点比较采用重复测量方差分析;等级资料采用Ridit分析,计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,比较行 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组一般资料比较

3组性别、年龄、病程、NYHA心功能分级、合并基础疾病、体质指数(BMI)等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。

### 2.2 3组复发情况比较

治疗后3个月,3组均脱落失访1例,均为29例;治疗后6个月,对照组、沙库巴曲缬沙坦组各合计脱落失访2例,益生菌组脱落失访1例,即对照组、沙库巴曲缬沙坦组各28例,益生菌组29例;治疗后12个月,3组均合计脱落失访3例,均为27例。3组治疗后3、6个月复发率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后12个月,益生菌组复发率低于沙库巴曲缬沙坦组、对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),沙库巴曲缬沙坦组与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

### 2.3 3组心房结构指标比较

治疗前,3组LAD、LAV、LVESVI、LVEDVI、LVEF比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗3、6、12个月后,3组LAD、LAV、LVESVI、LVEDVI均低于治疗前,LVEF均高于治疗前,差异有统计

学意义( $P < 0.05$ )；与对照组治疗 3、6、12 个月后相比,沙库巴曲缬沙坦组、益生菌组 LAD、LAV、LVESVI、LVEDVI 降低, LVEF 升高,且益生菌组

LAD、LAV、LVESVI、LVEDVI 低于沙库巴曲缬沙坦组, LVEF 高于沙库巴曲缬沙坦组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 3 组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ ) [ $n(\%)$ ]

一般资料	分类	对照组( $n=30$ )	沙库巴曲缬沙坦组( $n=30$ )	益生菌组( $n=30$ )	$F/\chi^2$	$P$
性别	男	17(56.67)	15(50.00)	16(53.33)	0.268	0.875
	女	13(43.33)	15(50.00)	14(46.67)		
年龄/岁		65.55 ± 2.41	65.38 ± 2.37	66.11 ± 2.52	0.739	0.481
病程/年		5.95 ± 0.74	6.01 ± 0.78	6.14 ± 0.82	0.322	0.726
NYHA 心功能分级	Ⅱ级	12(40.00)	11(36.67)	13(43.33)	0.194	0.979
	Ⅲ级	15(50.00)	17(56.67)	15(50.00)		
	Ⅳ级	3(10.00)	2(6.67)	2(6.67)		
合并基础疾病	高血压病	7(23.33)	8(26.67)	9(30.00)	0.341	0.843
	糖尿病	5(16.67)	5(16.67)	6(20.00)	0.152	0.927
	高脂血症	9(30.00)	7(23.33)	10(33.33)	0.757	0.685
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )		23.74 ± 1.21	23.81 ± 1.23	23.59 ± 1.17	0.262	0.770

NYHA: 美国纽约心脏病协会; BMI: 体质量指数。

表 2 3 组治疗后 3、6、12 个月复发率比较 [ $n(\%)$ ]

组别	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
对照组	2(6.90)	4(14.29)	8(29.63)*
沙库巴曲缬沙坦组	1(3.45)	2(7.14)	4(14.81)*
益生菌组	0	1(3.45)	1(3.70)

治疗后 3 个月, 3 组均为 29 例; 治疗后 6 个月, 对照组、沙库巴曲缬沙坦组各 28 例, 益生菌组 29 例; 治疗后 12 个月, 3 组均为 27 例。与益生菌组比较, \* $P < 0.05$ 。

表 3 3 组治疗前以及治疗 3、6、12 个月后心房结构指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
LAD/mm	对照组	45.25 ± 4.14	41.57 ± 1.25*	40.64 ± 1.06*	39.44 ± 0.75*
	沙库巴曲缬沙坦组	44.74 ± 3.87	39.74 ± 0.87*#	38.52 ± 0.64*#	37.25 ± 0.54*##
	益生菌组	44.49 ± 3.59	37.05 ± 0.52*##△	35.14 ± 0.58*##△	34.11 ± 0.45*##△
LAV/mL	对照组	67.85 ± 4.52	63.52 ± 1.14*	56.58 ± 0.87*	52.64 ± 0.57*
	沙库巴曲缬沙坦组	68.10 ± 5.12	61.17 ± 1.08*#	52.63 ± 0.78*#	48.97 ± 0.55*#
	益生菌组	67.74 ± 4.38	59.14 ± 1.03*##△	49.74 ± 0.64*##△	45.17 ± 0.41*##△
LVESVI/(mL/m <sup>2</sup> )	对照组	42.21 ± 5.11	33.55 ± 1.03*	31.02 ± 0.85*	29.11 ± 0.82*
	沙库巴曲缬沙坦组	40.98 ± 5.28	30.28 ± 0.74*#	29.14 ± 0.77*#	27.62 ± 0.72*#
	益生菌组	41.58 ± 5.18	28.33 ± 0.72*##△	27.25 ± 0.68*##△	25.14 ± 0.63*##△
LVEDVI/(mL/m <sup>2</sup> )	对照组	85.97 ± 4.25	68.77 ± 1.74*	65.47 ± 1.02*	60.39 ± 0.78*
	沙库巴曲缬沙坦组	86.14 ± 4.39	64.18 ± 1.25*#	62.14 ± 0.85*#	58.58 ± 0.74*#
	益生菌组	85.62 ± 4.54	62.57 ± 1.08*##△	59.81 ± 0.67*##△	56.74 ± 0.52*##△
LVEF/%	对照组	35.85 ± 4.52	40.71 ± 3.14*	43.52 ± 1.24*	49.25 ± 3.29*
	沙库巴曲缬沙坦组	35.47 ± 4.17	45.28 ± 3.21*#	47.87 ± 1.37*#	53.63 ± 3.51*#
	益生菌组	36.14 ± 4.93	48.26 ± 4.14*##△	51.36 ± 1.59*##△	56.14 ± 4.17*##△

LAD: 左心房内径; LAV: 左心房容积; LVESVI: 左室收缩末容积指数; LVEDVI: 左室舒张末容积指数; LVEF: 左心室射血分数。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ ; 与沙库巴曲缬沙坦组比较, △ $P < 0.05$ 。

### 2.4 3 组心肌纤维化指标比较

治疗前, 3 组 sST2、Gal-3 比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗 3、6、12 个月后, 3 组 sST2、Gal-3 均低于治疗前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与对照组治疗 3、6、12 个月后比较, 沙库巴曲缬沙坦组、益生菌组 sST2、Gal-3 降低,

且益生菌组 sST2、Gal-3 低于沙库巴曲缬沙坦组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 3 组炎症反应指标比较

治疗前, 3 组 CRP、IL-6、ICAM-1 比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗 3、6、12 个月后, 3 组 CRP、IL-6、ICAM-1 均低于治疗前, 差异有统

计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗3、6、12个月后,与对照组比较,沙库巴曲缬沙坦组、益生菌组 CRP、IL-6、ICAM-1 降低,且益生菌组 CRP、IL-6、ICAM-1 低于沙库巴曲缬沙坦组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

2.6 3组神经内分泌激素指标比较

治疗前,3组 NE、醛固酮、Ang II 比较,差异

无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗3、6、12个月后,3组 NE、醛固酮、Ang II 均低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗3、6、12个月后,与对照组比较,沙库巴曲缬沙坦组、益生菌组 NE、醛固酮、Ang II 降低,且益生菌组 NE、醛固酮、Ang II 低于沙库巴曲缬沙坦组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表6。

表4 3组治疗前以及治疗3、6、12个月后心肌纤维化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
sST2	对照组	33.52 ± 3.36	27.85 ± 1.11*	23.25 ± 0.52*	21.32 ± 0.38*
	沙库巴曲缬沙坦组	32.97 ± 3.18	23.38 ± 1.05**	21.20 ± 0.41**	19.97 ± 0.33**
	益生菌组	32.82 ± 3.25	21.75 ± 0.82** $\Delta$	19.87 ± 0.36** $\Delta$	18.52 ± 0.31** $\Delta$
Gal-3	对照组	25.21 ± 3.05	20.20 ± 0.75*	18.37 ± 0.59*	17.25 ± 0.61*
	沙库巴曲缬沙坦组	25.35 ± 3.14	18.97 ± 0.62**	16.88 ± 0.57**	15.87 ± 0.58**
	益生菌组	24.92 ± 2.97	17.59 ± 0.58** $\Delta$	15.14 ± 0.55** $\Delta$	14.52 ± 0.52** $\Delta$

sST2: 可溶性生长刺激表达基因2蛋白; Gal-3: 半乳糖凝集素-3。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ ; 与沙库巴曲缬沙坦组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

表5 3组治疗前以及治疗3、6、12个月后炎症反应指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
CRP/(mg/L)	对照组	11.52 ± 3.65	8.74 ± 0.34*	7.54 ± 0.35*	6.97 ± 0.38*
	沙库巴曲缬沙坦组	12.17 ± 3.83	7.59 ± 0.31**	6.57 ± 0.34**	5.78 ± 0.33**
	益生菌组	11.68 ± 3.76	6.85 ± 0.30** $\Delta$	5.11 ± 0.32** $\Delta$	4.25 ± 0.31** $\Delta$
IL-6/(ng/L)	对照组	35.62 ± 4.72	27.25 ± 1.14*	23.22 ± 0.55*	20.33 ± 0.51*
	沙库巴曲缬沙坦组	35.17 ± 4.28	24.87 ± 0.74**	19.87 ± 0.54**	18.36 ± 0.47**
	益生菌组	36.02 ± 4.75	22.85 ± 0.71** $\Delta$	18.25 ± 0.52** $\Delta$	16.47 ± 0.44** $\Delta$
ICAM-1/( $\mu$ g/L)	对照组	649.85 ± 24.52	468.74 ± 5.28*	367.85 ± 2.52*	359.87 ± 2.13*
	沙库巴曲缬沙坦组	651.25 ± 26.14	435.25 ± 4.12**	337.85 ± 2.14**	324.57 ± 1.59**
	益生菌组	650.72 ± 25.74	412.52 ± 3.73** $\Delta$	324.54 ± 1.58** $\Delta$	308.74 ± 1.41** $\Delta$

CRP: C反应蛋白; IL-6: 白细胞介素-6; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ ; 与沙库巴曲缬沙坦组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

表6 3组治疗前以及治疗3、6、12个月后神经内分泌激素指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗12个月
NE/(pmol/L)	对照组	2 453.52 ± 125.74	1 982.19 ± 61.25*	1 752.63 ± 54.18*	1 545.63 ± 74.25*
	沙库巴曲缬沙坦组	2 449.63 ± 121.66	1 714.36 ± 59.85**	1 518.96 ± 45.25**	1 341.22 ± 68.52**
	益生菌组	2 439.85 ± 115.63	1 558.32 ± 55.63** $\Delta$	1 325.29 ± 38.52** $\Delta$	1 253.52 ± 47.59** $\Delta$
醛固酮/(ng/L)	对照组	338.17 ± 14.52	291.25 ± 3.52*	279.87 ± 3.79*	268.74 ± 4.08*
	沙库巴曲缬沙坦组	337.52 ± 13.98	278.85 ± 3.28**	268.69 ± 3.38**	254.87 ± 3.14**
	益生菌组	336.98 ± 12.87	268.36 ± 3.11** $\Delta$	257.14 ± 2.74** $\Delta$	240.36 ± 2.85** $\Delta$
Ang II/(ng/L)	对照组	125.54 ± 5.52	81.25 ± 1.25*	70.63 ± 1.59*	68.74 ± 1.24*
	沙库巴曲缬沙坦组	124.87 ± 4.79	74.25 ± 1.18**	65.77 ± 1.62**	62.58 ± 1.16**
	益生菌组	125.19 ± 5.15	70.36 ± 0.75** $\Delta$	63.25 ± 1.47** $\Delta$	60.35 ± 1.09** $\Delta$

NE: 去甲肾上腺素; Ang II: 血管紧张素 II。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ ; 与沙库巴曲缬沙坦组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

2.7 3组不同时点肠道菌群代谢产物比较

治疗前,3组氧化三甲胺、总胆汁酸比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗3、6、12个月后,3组氧化三甲胺、总胆汁酸均低于治疗前,且益生菌组氧化三甲胺、总胆汁酸低于对照组、沙库

巴曲缬沙坦组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表7。

2.8 3组不良事件发生率比较

3组不良事件发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表8。

表 7 3 组治疗前以及治疗 3、6、12 个月后肠道菌群代谢产物比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) $\mu\text{mol/L}$ 

指标	组别	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
氧化三甲胺	对照组	5.78 ± 1.52	5.13 ± 1.36 <sup>*#</sup>	4.76 ± 0.93 <sup>*#</sup>	4.41 ± 0.73 <sup>*#</sup>
	沙库巴曲缬沙坦组	5.81 ± 1.64	4.98 ± 1.25 <sup>*#</sup>	4.65 ± 0.87 <sup>*#</sup>	4.35 ± 0.67 <sup>*#</sup>
	益生菌组	5.89 ± 1.71	4.38 ± 1.03 <sup>*</sup>	4.21 ± 0.85 <sup>*</sup>	4.14 ± 0.61 <sup>*</sup>
总胆汁酸	对照组	6.22 ± 1.75	5.02 ± 1.69 <sup>*#</sup>	2.83 ± 0.85 <sup>*#</sup>	1.15 ± 0.34 <sup>*#</sup>
	沙库巴曲缬沙坦组	6.18 ± 1.65	4.95 ± 1.47 <sup>*#</sup>	2.75 ± 0.78 <sup>*#</sup>	1.12 ± 0.31 <sup>*#</sup>
	益生菌组	6.14 ± 1.61	4.15 ± 1.03 <sup>*</sup>	2.36 ± 0.52 <sup>*</sup>	0.75 ± 0.26 <sup>*</sup>

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与益生菌组比较, # $P < 0.05$ 。

表 8 3 组不良事件发生率比较 [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	低血压	咳嗽	头晕	合计
对照组	30	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	3(10.00)
沙库巴曲缬沙坦组	30	2(6.67)	0	1(3.33)	3(10.00)
益生菌组	30	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)	4(13.33)

### 3 讨论

房颤是临床常见的心血管疾病,射频消融术是治疗房颤的主要手段。既往研究<sup>[3]</sup>显示,术后房颤复发率可达 40% 左右。胺碘酮是临床常用的控制房颤复发的药物,临床研究<sup>[7]</sup>显示,胺碘酮可有效降低术后 1 周及术后 1、3 个月的房颤复发率,但不能改善术后 12 个月的房颤复发。张骏等<sup>[8]</sup>研究结果显示,沙库巴曲缬沙坦可改善房颤患者心脏结构及功能,降低房颤复发率。赵玉清等<sup>[9]</sup>在胺碘酮基础上联合沙库巴曲缬沙坦治疗合并阵发性房颤,结果显示治疗 12 个月后可提高窦性心律维持率,有效改善心功能及心脏重构。然而,长期用药容易破坏肠道菌群平衡,相关研究<sup>[10]</sup>指出肠道菌群紊乱可通过炎症反应及肠道屏障功能损伤促进心房电重构和结构重构,进而参与房颤发生、发展,故调节肠道菌群有望成为预防房颤的潜在治疗靶点。

本研究探讨益生菌联合沙库巴曲缬沙坦、胺碘酮在房颤射频消融术后的应用效果,结果显示,治疗后 12 个月,益生菌组复发率低于沙库巴曲缬沙坦组、对照组,提示采用益生菌联合沙库巴曲缬沙坦、胺碘酮治疗可降低远期复发风险。本研究结果还显示,治疗 3、6、12 个月后,益生菌组心房结构指标、心肌纤维化指标、肠道菌群代谢产物改善程度优于沙库巴曲缬沙坦组、对照组,提示采用益生菌联合沙库巴曲缬沙坦、胺碘酮治疗效果最佳,可有效调节肠道菌群失衡,预防心房重构,控制心肌纤维化。分析原因可能为:胺碘酮可降低窦房结频率,延长心室、心房肌动作电位时间,延长房室传导时间,从而有效抑制心房重构<sup>[11]</sup>;沙库巴曲缬沙坦可延长心房动作电位时程,选择性

作用于心肌 L 型钙通道失活态、心房肌细胞膜,抑制心房阻滞引发的不规则折返,从而有效预防房颤反复发作<sup>[12]</sup>;此外,临床研究<sup>[13]</sup>显示肠道菌群与心脑血管疾病发生发展密切相关。肠道菌群代谢产物脂多糖、氧化三甲胺、短链脂肪酸等生物活性物质可通过影响自主神经调节和心房重构过程来加重心肌纤维化,促进房颤发生<sup>[14]</sup>。口服益生菌可调节肠道菌群,抑制有害菌生长,进而通过调节有害菌代谢产物水平来减轻心肌纤维化,降低房颤复发风险<sup>[10]</sup>。因此,采用上述 3 种药物联合治疗效果更佳,可有效抑制房颤远期复发,预防心房重构,减轻心肌纤维化。

炎症因子、神经内分泌指标与房颤发生发展密切相关<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>显示 CRP、IL-6、ICAM-1 等炎症因子水平异常升高会诱发心肌纤维化,导致连接蛋白变性,从而进一步影响心房结构,增加房颤复发风险。NE、醛固酮、Ang II 可反映神经内分泌系统活性,其中 NE 升高会引发血流动力学障碍,加重心脏负荷,诱发房颤;Ang II 异常升高会增加血管压力,引发水钠潴留,加重血管负荷,增加房颤发生风险<sup>[17]</sup>。因此,临床应积极控制炎症因子、神经内分泌激素水平,预防房颤发生。本研究结果显示,治疗 3、6、12 个月后,益生菌组上述炎症因子、神经内分泌激素水平降低程度大于沙库巴曲缬沙坦组、对照组,提示采用益生菌联合治疗可改善炎症因子、神经内分泌激素水平,进一步抑制房颤发生。分析原因可能为:当机体菌群失衡时,有害微生物代谢产物会转移至循环系统,引发组织损伤,激活机体炎症反应。研究<sup>[18]</sup>显示肠道中的有益菌可抑制炎症因子表达,保护心血管。益生菌可通过补充机体所需有益菌,有效减轻菌群失衡引发的炎症反应,调节炎症因子水平。研究<sup>[19]</sup>指出乳酸菌的蛋白酶能水解乳蛋白,释放血管紧张素转化酶抑制肽,拮抗血管紧张素 I 转化为 Ang II,继而有效调节神经内分泌激素水平。本研究结果还显示,3 组不良事件发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示采用益生菌

联合治疗安全性高。

综上所述,益生菌联合沙库巴曲缬沙坦、胺碘酮可改善房颤射频消融术后心房结构,抑制心肌纤维化,还可减轻炎症反应,调节神经内分泌激素、肠道菌群代谢产物,从而进一步预防房颤远期复发,且安全性高。

#### 参考文献

- [1] REDDY V Y, DUKKIPATI S R, NEUZIL P, *et al.* Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021, 7(5): 614-627.
- [2] 贾敏,孙陈铃,芮小文. 射频消融术后“空白期”心房颤动患者的运动恐惧现状及其影响因素[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(13): 93-98.
- [3] 吴昊. 肾动脉去神经术对提高持续性房颤射频消融术后无复发事件生存率的初步结果[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [4] AMAR D, ZHANG H, CHUNG M K, *et al.* Amiodarone with or without N-acetylcysteine for the prevention of atrial fibrillation after thoracic surgery: a double-blind, randomized trial[J]. *Anesthesiology*, 2022, 136(6): 916-926.
- [5] 于璠,朱雪峰,仲琳,等. 沙库巴曲缬沙坦改善持续性心房颤动射频消融术后心脏结构与功能[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(6): 482-486.
- [6] 吴金春,刘彦民,苏晓灵. 肠道菌群/肠道微生态与心血管疾病发生的关系研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(7): 851-855.
- [7] 张芳,夏振伟,冯磊,等. 阵发性房颤射频消融术后应用胺碘酮对复发率影响的研究[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(19): 10-11.
- [8] 张骏,高玉英,李巧,等. 沙库巴曲缬沙坦对持续性房颤患者心脏结构及功能的影响[J]. *重庆医学*, 2023, 52(1): 72-76.
- [9] 赵玉清,刘恒,杨亚楠,等. 沙库巴曲缬沙坦联合胺碘酮治疗合并阵发性房颤的老年性心力衰竭的疗效观察[J]. *河北医药*, 2019, 41(3): 404-406, 410.
- [10] 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.
- [11] BOCKERIA O L, KANAMETOV T N, SHVARTZ V A, *et al.* Epicardial application of hydrogel with amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(2): 191-198.
- [12] MANN D L, GIVERTZ M M, VADER J M, *et al.* Effect of treatment with sacubitril valsartan in patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(1): 17-25.
- [13] 罗彬,崔轶,王佳贺. 肠道菌群与心血管疾病的研究进展[J]. *中国临床保健杂志*, 2021, 24(3): 315-319.
- [14] 乐世俊,王文晓,陶慧娟,等. 肠道菌群-TMA-TMAO代谢途径与心血管疾病的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(2): 159-163.
- [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] 孙春玲,吴进寿,金哲秀,等. 沙库巴曲缬沙坦联合胺碘酮对房颤射频消融术后患者心房重构及炎症因子的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(24): 204-206.
- [17] 杨东,骆昌云,刘川,等. 急性心力衰竭合并房颤患者sST2、BNP、Ang II的表达及意义[J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(2): 79-82.
- [18] 许鹏,边兴华,王宇航. 冠心病患者行经皮冠状动脉介入术后脂肪因子、炎症因子与肠道菌群对主要不良心血管事件的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(13): 81-86.
- [19] 郭俊霞,张艳贞,陈文. 益生菌改善代谢综合征研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2014, 5(6): 1583-1588.

(本文编辑:梁琥 钱锋;校对:陆文娟)

(上接第44面)

- [12] 吴美善,李江华,刘霞,等. 心肌声学造影对冠状动脉狭窄临界病变功能性评价的有效性及其可靠性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(3): 461-463.
- [13] 王玉霞,刘英华,卢海英,等. 急性冠状动脉综合征患者PCI术前血清ICAM-1、ESM-1水平与术后冠状动脉慢血流/无复流的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(2): 124-129.
- [14] 姜礼杰,梁伟涛,岳洪华,等. 欧洲呼吸病学会“慢性血栓栓塞性肺动脉高压专家共识”解读[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(11): 1021-1024.
- [15] 杨丽萍,刘晓,张晓辉. 造血干细胞移植相关血栓性微血管病的诊疗进展[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8): 693-699.
- [16] 郑士航,高曼,张飞飞,等. GRACE评分联合中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性STEMI患者PCI后无复流现象的预测价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(9): 810-815.
- [17] 王小兵,熊富权,林德智,等. ST段抬高心肌梗死患者入院时中性粒细胞计数与经皮冠状动脉介入治疗后血管造影无复流的关系[J]. *徐州医科大学学报*, 2020, 40(4): 268-273.
- [18] 安鑫. 应激性高血糖对非糖尿病急性心肌梗死患者PCI术后心肌灌注、预后的影响[J]. *山东第一医科大学:山东省医学科学院学报*, 2022, 43(1): 41-44.
- [19] 陈一蕊,勾朝阳,李新阳. 急性心肌梗死并糖尿病患者糖化血红蛋白和脑钠肽的检测价值分析[J]. *黑龙江中医药*, 2021, 50(6): 250-251.
- [20] 杨洁,丁文萃,王海英,等. 含动态血糖分析的2型糖尿病慢性并发症风险预测模型及效能评价[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(8): 822-827.
- [21] SIA C H, CHAN M H, ZHENG H L, *et al.* Optimal glucose, HbA1c, glucose-HbA1c ratio and stress-hyperglycaemia ratio cut-off values for predicting 1-year mortality in diabetic and non-diabetic acute myocardial infarction patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 211.
- [22] 闫岩,刘文博,郭成龙,等. T2DM合并AMI患者血糖水平与替格瑞洛、氯吡格雷对血小板功能影响的关系[J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(6): 690-694.

(本文编辑:梁琥 钱锋;校对:周娟)