

# 替米沙坦联合螺内酯预防阵发性心房颤动射频消融术后早期复发的疗效

胡良巧 薛玉梅 詹贤章 邓海 方咸宏 刘甜 吴书林

**【摘要】** 目的:观察阵发性心房颤动(房颤)患者导管射频消融术后应用替米沙坦联合螺内酯治疗的效果。 方法:将 90 例接受单次射频消融术治疗的阵发性房颤患者随机分为对照组(常规治疗)和研究组(常规治疗+替米沙坦+螺内酯),术后 1 个月和 3 个月分别返院复查 24 h 动态心电图(Holter)、经胸超声心动图、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)及 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)等,并记录房颤复发情况。 结果:17 例(18.9%)患者术后 3 个月内再发房颤,其中对照组 12 例(26.7%),研究组 5 例(11.1%),两组间差异有统计学意义( $P = 0.044$ )。研究组术后 3 个月 NT-proBNP 明显低于对照组,即( $75.9 \pm 71.1$ ) pg/ml 对( $106.9 \pm 74.3$ ) pg/ml,  $P = 0.046$ ;研究组术后 3 个月 NT-proBNP 与术前的变化量较对照组显著增高,即( $-11.13 \pm 126.48$ ) pg/ml 对( $-59.8 \pm 102.30$ ) pg/ml,  $P = 0.037$ 。 结论:替米沙坦联合螺内酯治疗能够减少阵发性房颤患者环肺静脉消融术后的早期复发,特别是能够显著降低术后 3 个月 NT-proBNP 水平。

**【关键词】** 心房颤动;替米沙坦;螺内酯;超敏 C 反应蛋白;N 末端 B 型利钠肽原  
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.02.018

**Combined therapy with telmisartan and spironolactone prevents early recurrence after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation** HU Liang-qiao, XUE Yu-mei, ZHAN Xian-zhang, DENG Hai, FANG Xian-hong, LIU Tian, WU Shu-lin. Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

**【Abstract】 Objective:** To clarify the effects of telmisartan combined with spironolactone on early recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF). **Methods:** A total of 90 patients with PAF treated by catheter ablation were randomly assigned to control group (conventional treatment) and therapy group (conventional treatment plus telmisartan and spironolactone). 24h Holter monitoring, echocardiography, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and N terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were examined at 1 and 3 months. Post-ablation recurrence was also recorded. **Results:** Post-ablation recurrence was recorded in 5 cases (11.1%) in therapy group and 12 cases (26.7%) in control group ( $P = 0.44$ ). Compared with control group, NT-proBNP in therapy group was decreased at 3 months ( $P = 0.046$ ). Variation in NT-proBNP (3 months vs baseline) in therapy group was significantly higher than that in control group ( $P = 0.037$ ). **Conclusion:** Telmisartan combined with spironolactone reduces early recurrence after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation, and is associated with a decrease in the level of NT-proBNP at 3 months postoperation.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Telmisartan; Spironolactone; High-sensitivity C-reactive protein; N terminal pro-brain natriuretic peptide

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常,分为初发房颤、阵发性房颤、持续性房颤、长程持续性房颤、永久性房颤和无症状性房颤 6 大类<sup>[1]</sup>。中国房颤总患病率约为 0.77%。阵发性房颤的治疗主要有药物治疗和导管射频消融手术。目前,越来越多的患者选择射频消融手术,而近年来随访却发现术后部分患者再发房颤。如何减少术后房颤复发成为临床医师最为关注的问题之一。研究显示,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻滞剂,包括血管紧张素受体阻断剂(ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及醛固酮抑制剂,能够逆转心房的结构重构及电重构,减少新发房颤<sup>[2-4]</sup>。本研究探讨 ARB 替米沙坦联合醛固酮抑制剂螺内酯在预防阵发性房颤患者射频消融术后早期复发方面的作用。

## 1 对象及方法

### 1.1 研究对象

入选 2012 年 10 月至 2013 年 4 月在我院行导管射频消融术的阵发性房颤患者 90 例,发现房颤时间  $\geq 1$  个月且  $< 5$  年。排除标准:年龄  $< 18$  岁或  $> 75$  岁,其他一过性因素引起的房颤,先天性心脏病,心脏瓣膜病,心功能 III ~ IV 级,缓慢型心律失常,预激综合征,甲状腺功能异常,电解质异常,肾功能不全(Cr 高于正常值上限者),肝功能不全(ALT 高于正常值上限者),血压  $< 110/60$  mmHg 或  $> 160/120$  mmHg,有左房血栓,左房直径(LAD)  $> 45$  mm,孕妇、哺乳期妇女及育龄妇女无安全性避孕措施者,近 3 ~ 6 个月内有心脏手术史、心肌梗死或不稳定型心绞痛,有阿司匹林或华法林使用禁忌症的患者,精神疾病或其他生活不能自理的情况。

### 1.2 方法

将入选患者随机分为研究组和对照组,两组均按常规治疗方案服用华法林及胺碘酮,研究组则在常规治疗的基础上加用替米沙坦和螺内酯。替米沙坦剂量从 20 mg/d 开始,高血压患者的目标剂量为 160 mg/d,血压正常患者的目标剂量为 80 mg/d,螺内酯剂量为 20 mg/d。所有入选患者均不应用他汀类、糖皮质激素及非甾体抗炎药等可能影响炎症反应的药物。术前均完善心脏彩超、经食管超声心动图、肝肾功能、甲状腺功能、血脂分析及电解质等检查,术前 1 d 抽血查超敏 C 反应蛋白(hsCRP)

及 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)。所有研究对象均接受环肺静脉消融并达到电隔离,术中有持续房扑或其他局灶性房性心律失常者进行相关部位附加消融。术后 1 个月、3 个月返院复诊并完善 24 h 动态心电图、hsCRP 及 NT-proBNP 检查,记录血压、心律情况并及时调整药物;定期电话随访,如果患者出现心悸症状,立即行常规心电图检查以明确是否有房颤复发。本研究将术后早期复发定义为术后 3 个月内出现房扑/房颤/房速  $\geq 30$  s。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,复发时间比较行 Kaplan-Meier 生存分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

入选 90 例患者,其中男性 56 例,女性 34 例,平均年龄  $(55.53 \pm 11.64)$  岁。研究组与对照组之间性别构成、血压、病程、合并疾病(如高血压病、糖尿病等)、血脂水平及甲状腺功能等基线资料均无统计学差异。

### 2.2 研究组与对照组之间的比较

随访过程中共有 17 例(18.9%)患者术后 3 个月内再发房颤,其中对照组 12 例(26.7%),研究组 5 例(11.1%),研究组复发率明显低于对照组( $P = 0.044$ )。对照组平均复发时间为 77.78 d(95%CI: 66.8 ~ 82.7);而研究组平均复发时间为 85.29 d(95%CI: 81.1 ~ 89.5),组间差异具有统计学意义(见图 1)。

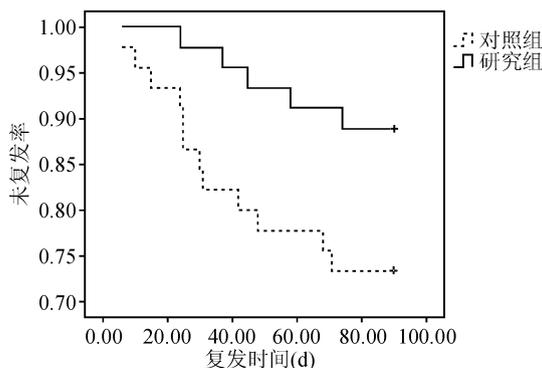


图 1 两组患者复发时间的 Kaplan-Meier 生存分析

两组患者术后 hsCRP、NT-proBNP 均较术前下降,见表 1。

表 1 两组间 hsCRP、NT-proBNP 的比较

	对照组	研究组	P 值
hsCRP(mg/L)			
术后 1 个月	2.06 ± 3.49	1.61 ± 1.51	0.434
术后 3 个月	2.10 ± 3.94	2.53 ± 7.51	0.739
NT-proBNP(pg/ml)			
术后 1 个月	135.50 ± 117.55	128.83 ± 131.33	0.800
术后 3 个月	106.98 ± 74.31	75.90 ± 71.12	0.046
术后 3 个月 LAD(mm)	34.80 ± 3.55	34.70 ± 6.58	0.122
ΔNT-proBNP(pg/ml)	-59.80 ± 102.30	111.13 ± 126.48	0.037

### 3 讨论

目前房颤导管射频消融术后的药物治疗主要包括常规抗心律失常药物、他汀类和 RAAS 阻滞剂等<sup>[5]</sup>。RAAS 阻滞剂等上游治疗直接作用于房颤基质,参与改善电重构和结构重构,减少房颤术后复发的风险,是目前研究的热点<sup>[6]</sup>。

RAAS 在心房重构中起重要作用<sup>[7]</sup>。房颤时心房组织中血管紧张素转换酶表达显著增加,通过复杂的信号转导途径,最终导致心房间质纤维化、心肌细胞凋亡,引起心房结构重构<sup>[8]</sup>。大量研究表明,使用 ACEI 或 ARB 在房颤的一级预防和二级预防中均起到重要作用,尤其是 ARB 在减少房颤复发方面作用更明显<sup>[8]</sup>。醛固酮作为 RAAS 的一环,与房颤的发生亦紧密相关。房颤患者中血清醛固酮浓度升高,醛固酮抑制剂螺内酯能够预防心房纤维化和减少房颤<sup>[4]</sup>。单独使用 ACEI 或 ARB 阻滞 RAAS 会出现“醛固酮逃逸”现象<sup>[9]</sup>,在 ACEI/ARB 的基础上联用醛固酮受体抑制剂或许能够更全面地阻断 RAAS,更好地预防房颤复发。

有研究表明,LAD、NT-proBNP 及 hs-CRP 在预测房颤复发方面有重要价值<sup>[10-12]</sup>。LAD 在一定程度上反映了心房结构重构的情况,可以作为预测消融术后房颤再发风险的重要指标之一。近 70% 的房颤患者导管射频消融术前 NT-proBNP 较高,且与 LAD 呈线性相关,且术后无房颤复发的患者 NT-proBNP 较术前显著降低,NT-proBNP 可以作为房颤复发的独立预测因子<sup>[11]</sup>。hsCRP 作为典型的炎症指标可能参与了房颤时心房结构重构过程中凋亡细胞清除的环节,从而影响左心房基质并增加非肺静脉来源的房颤发生率,可以作为独立预测房颤远期复发的重要指标<sup>[13]</sup>。

本研究选用新型 ARB 替米沙坦联合醛固酮受体抑制剂螺内酯,探讨抑制 RAAS 在阵发性房颤导管射频消融术后早期维持窦律、预防复发方面的作用。本研究发现,替米沙坦联合螺内酯治疗能够减少阵发性房颤消融术后早期复发,特别是能够显著降低术后 3 个月 NT-proBNP 水平,但对术后 3 个月 LAD 及 hsCRP 的影响不明显。这可能与该治疗能够全面抑制 RAAS,减少心肌细胞内钙超负荷从而减轻心房电重构,降低左房及左室压力,进一步降低血浆 NT-proBNP 有关。两组之间 hsCRP 无差异,可能与 hsCRP 本身特异性较差,容易受体内多种炎症状态的影响有关。电重构的改变早于结构重构,以及观察时间较短可能是术后 3 个月 LAD 无明显改善的原因。

我们将继续跟踪随访,进一步了解替米沙坦联合螺内酯治疗对心房结构重构以及血清生化标记物的影响。

### 参 考 文 献

- [1] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. Eur Heart J, 2012,33(21):2719-2747.
- [2] Han M, Zhang Y, Sun S, et al. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2013,62(4):405-415.
- [3] Kumagai K. [Upstream therapy for atrial fibrillation][J]. Nihon Rinsho,2013,71(1):86-90.
- [4] Lendeckel U, Dobrev D, Goette A. Aldosterone-receptor antagonism as a potential therapeutic option for atrial fibrillation[J]. Br J Pharmacol,2010,159(8):1581-1583.
- [5] Calo L, Martino A, Sciarra L, et al. Upstream effect for atrial fibrillation: still a dilemma [J]. Pacing Clin Electrophysiol,2011,34(1):111-128.
- [6] Yang D, Yuan J, Liu G, et al. Angiotensin receptor blockers and statins could alleviate atrial fibrosis via regulating platelet-derived growth factor/Rac1/nuclear factor-kappa B Axis[J]. Int J Med Sci,2013,10(7):812-824.
- [7] Yagi S, Akaike M, Aihara K, et al. Endothelial nitric oxide synthase-independent protective action of statin against angiotensin II-induced atrial remodeling via reduced oxidant injury[J]. Hypertension,2010,55(4):918-923.

旋甲状腺激素(100  $\mu\text{g}/\text{d}$ )治疗,发现 T4 水平上升, TSH 略低,无甲亢的临床表现,心率无明显增加,心功能明显改善,休息时心排血量增加,周围循环阻力下降,心脏  $\beta$  受体密度明显上调。

BNP 是判断 CHF 病情及预后的良好标志物。本研究表明,与对照组比较,治疗组 BNP 明显降低,差异有显著性,表明使用小剂量的左旋甲状腺素钠可改善患者心功能及预后。

多个研究证实, MMP-9 在心室重塑过程中的重要作用<sup>[5]</sup>。心力衰竭进展的关键环节是左室重塑及几何构型的改变,左室重塑的后果是左室肥大,左室肥大可引起心室收缩和舒张功能减退,因此左室肥大是 CHF 独立危险因素之一,有效延迟或逆转左室肥大对 CHF 意义重大<sup>[6]</sup>。本研究显示与对照组比较,治疗组 MMP-9 明显下降,差异有显著性。虽然两组间在 LVMI 方面差异无显著性,但与对照组比较,治疗组 LVMI 水平有所降低。提示对伴低 T3 综合症的 CHF 患者,补充小剂量的左旋甲状腺素钠可能有改善左室重塑的作用。

尽管 CHF 时存在甲状腺激素异常,但并非所有 CHF 患者均需要甲状腺激素治疗,只有在严重 CHF 伴 T3 水平低下、常规心力衰竭治疗效果不满意时方可考虑加用甲状腺激素进行短期治疗,作为

严重 CHF 的辅助治疗手段。虽本研究样本量不大,随访时间有限,但一些检测指标仍具有一定临床意义。该治疗方案的远期疗效、耐受性、不良反应和应用仍需进一步研究。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] 梁书琴. 浅谈心力衰竭与低 T3 综合征[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(13): 42-43.
  - [ 2 ] Hamilton MA, Stevenson LW. Thyroid hormone abnormalities in heart failure: possibilities for therapy[J]. Thyroid, 1966, 6(5): 527-529.
  - [ 3 ] 姚成才, 黄晓春, 潘勇翔. 心力衰竭患者血浆甲状腺激素水平的变化及其临床意义[J]. 中国实用内科杂志, 2000, 20(9): 552.
  - [ 4 ] Moruzzi P, Doria E, Agoztoni PG, et al. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Am J Med, 1996, 101(5): 461-467.
  - [ 5 ] Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure[J]. Circ Res, 2001, 89(3): 201-210.
  - [ 6 ] Shastri S, Hayden MR, Lucchesi PA, et al. Matrix metalloproteinase in left ventricular remodeling and heart failure[J]. Curr Cardiol Rep, 2003, 5(3): 200-204.
- (收稿: 2013-12-18 修回: 2014-01-10)  
(本文编辑: 金谷英)
- 
- (上接第 126 页)
- [ 8 ] Khatib R, Joseph P, Briel M, et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Cardiol, 2013, 165(1): 17-24.
  - [ 9 ] Schjoedt KJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its blockade in diabetic nephropathy: main focus on the role of aldosterone[J]. Dan Med Bull, 2011, 58(4): B4265.
  - [10] Pump A, Di Biase L, Price J, et al. Efficacy of catheter ablation in nonparoxysmal atrial fibrillation patients with severe enlarged left atrium and its impact on left atrial structural remodeling[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2013, 24(11): 1224-1231.
  - [11] Cai GL, Chen J, Hu CB, et al. Value of Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels for Predicting Postoperative Atrial Fibrillation: A Systemic Review and Meta-analysis [J]. World J Surg, 2014, 38(1): 51-59.
  - [12] Rommel J, Simpson R, Mounsey J P, et al. Effect of body mass index, physical activity, depression, and educational attainment on high-sensitivity C-reactive protein in patients with atrial fibrillation [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(2): 208-212.
  - [13] Lin YJ, Tsao HM, Chang SL, et al. Prognostic implications of the high-sensitive C-reactive protein in the catheter ablation of atrial fibrillation [J]. Am J Cardiol, 2010, 105(4): 495-501.
- (收稿: 2013-11-06 修回: 2013-11-27)  
(本文编辑: 梁英超)