

沙库巴曲缬沙坦治疗消融术后心房颤动的疗效及安全性的Meta分析



毕龙飞¹, 刘 瑶², 余 丹³, 淡雪川³, 李 奎³

1. 成都中医药大学医学与生命科学学院 (成都 610075)
2. 成都医学院临床医学院 (成都 610500)
3. 宜宾市第二人民医院心血管内科 (四川宜宾 644000)

【摘要】目的 系统评价沙库巴曲缬沙坦 (sacubitril/valsartan, SV) 治疗心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 的疗效及安全性。**方法** 计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library 数据库, 检索时限为建库起至 2024 年 4 月 27 日。由两名研究人员独立进行文献筛选、资料提取与质量评价, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 10 项研究, 包括 8 项随机对照试验, 2 项队列研究, 共计 1 355 例患者。试验组予以常规治疗+SV, 对照组予以常规治疗或常规治疗+血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)。Meta 分析结果显示, 在接受导管射频消融术后转为窦性心律的 AF 患者中, 与常规治疗或常规治疗+ACEI/ARB 相比, 常规治疗+SV 能显著减少 AF 复发率 [OR=0.35, 95%CI (0.26, 0.46), $P < 0.001$], 降低左心房内径 [MD=-3.26, 95%CI (-4.81, -1.70), $P < 0.001$] 与左心房容积指数 [MD=-6.50, 95%CI (-8.76, -4.25), $P < 0.001$], 提高左心室射血分数 [MD=3.79, 95%CI (2.17, 5.41), $P < 0.001$], 降低 N 末端脑钠肽前体水平 [MD=-106.49, 95%CI (-134.71, -78.27), $P < 0.001$], 减少药物不良反应发生率 [OR=0.48, 95%CI (0.26, 0.86), $P=0.01$], 然而在降低血压方面两组疗效相似。**结论** AF 患者导管消融术后应用常规治疗+SV 在减少 AF 复发率、改善左心功能方面相较于常规治疗或常规治疗+ACEI/ARB 效果更优, 但在降低血压幅度方面两组无明显差异, 但此结论还有待更多的高质量研究加以论证。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦; 心房颤动; 血管紧张素转换酶抑制剂; 血管紧张素受体拮抗剂; 消融; Meta 分析

Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of atrial fibrillation after ablation: a Meta-analysis

BI Longfei¹, LIU Yao², YU Dan³, DAN Xuechuan³, LI Kui³

1. School of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China
2. School of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China
3. Department of Cardiovascular Medicine, The Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202405128

通信作者: 李奎, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: likui16752024@163.com

Corresponding author: LI Kui, Email: likui16752024@163.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of sacubitril/valsartan (SV) in the treatment of atrial fibrillation(AF). **Methods** Computerized searches of PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and VIP from the time of inception to April 27, 2024 were conducted. Literature screening, data extraction and quality assessment were conducted independently by two researchers. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 10 studies were included, including 8 randomized controlled trials, 2 cohort studies, with a cumulative total of 1 355 patients. The test group was treated with conventional therapy+SV, and the control group was treated with conventional therapy or conventional therapy+angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)/angiotensin receptor blockers (ARB). The results of the Meta-analysis showed that in patients with AF who converted to sinus rhythm after undergoing radiofrequency catheter ablation, compared with the conventional therapy+ACEI/ARB, the conventional therapy+SV was able to significantly reduce the recurrence rate of AF [OR=0.35, 95%CI(0.26, 0.46), $P<0.001$], reduced left atrial diameter [MD=-3.26, 95%CI(-4.81, -1.70), $P<0.001$], and left atrial volume index[MD=-6.50, 95%CI(-8.76, -4.25), $P<0.001$], increase the level of left ventricle ejection fraction[MD=3.79, 95%CI(2.17, 5.41), $P<0.001$], decreased levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide [MD=-106.49, 95%CI(-134.71, -78.27), $P<0.001$], reduce the incidence of adverse drug reactions [OR=0.48, 95%CI(0.26, 0.86), $P=0.01$]. However, the efficacy in lowering blood pressure was similar in both groups. **Conclusion** The application of conventional therapy+SV after ablation in patients with AF was more effective in reducing the recurrence rate of AF and improving left heart function compared with conventional therapy or conventional therapy+ACEI/ARB, while there was no significant difference in the magnitude of blood pressure reduction, this conclusion need to be justified by more high-quality research.

【Keywords】 Sacubitril/valsartan; Atrial fibrillation; Angiotensin converting enzyme inhibitors; Angiotensin receptor blockers; Ablation; Meta-analysis

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床上最常见的快速性心律失常之一, 可显著增加心脑血管疾病的发生风险^[1]。对于 AF 的治疗, 最新的 Meta 分析显示, 与心率控制策略相比, 节律控制策略可降低主要心血管不良事件的发生率^[2]。导管消融术是 AF 节律控制的一线治疗, 但术后仍有较高的复发率。沙库巴曲缬沙坦 (sacubitril/valsartan, SV 或 LCZ696) 是血管紧张素脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI) 中首个获批用于治疗射血分数降低型心力衰竭的药物, 与缬沙坦相比, 其可提供更好的靶器官保护, 降低心力衰竭死亡率和住院率^[3]。一项多中心研究通过长期随访发现, 对于既往诊断阵发性或持续性的 AF 患者, SV 可降低射血分数降低型心力衰竭患者的 AF 发作次数^[4], 提示该

药可能是治疗 AF 的新希望。但目前证据仍然不足, 因此本研究对 SV 治疗导管消融术后的 AF 患者的有效性与安全性进行 Meta 分析, 以期为临床用药提供理论依据。

1 资料与方法

本研究已在国际前瞻性系统评价注册平台 PROSPERO 注册 (网址 <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), 注册号: CRD42024540497, 并根据系统评价和 Meta 分析报告规范 PRISMA 2020 声明^[5]进行报告。

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究对象为 AF (阵发性、持续性) 行导管射频消融术成功转复为窦性心律的患者, 不区分性别、种族或国籍, 年龄 > 18 岁;

②研究类型为队列研究 (cohort study, CS)、随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 语种仅限中、英文两种; ③干预措施: 试验组予以常规治疗 +SV; 对照组予以常规治疗或常规治疗 + 血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) / 血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blockers, ARB), 两组患者常规治疗 (抗凝、抗心律失常等) 无明显差异; ④结局指标完整的文献。

排除标准: ①动物研究; ②无法获得全文、无法提取结局指标的文献; ③非中英文文献; ④综述、个案、会议报道、指南、学位论文等。

1.2 文献检索策略

计算机全面检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library 数据库发表的 SV 治疗 AF 的相关文献, 检索时间自建库至 2024 年 4 月 27 日。中文检索词包括沙库巴曲缬沙坦、心房颤动、血管紧张素脑啡肽酶抑制剂、诺欣妥、LCZ696、ARNI; 英文检索词包括 sacubitril/valsartan、LCZ696、Entresto、ARNI、angiotensin receptor-neprilysin inhibitor、atrial fibrillation、AF 等。以 PubMed 为例, 检索策略如框 1 所示。

1.3 文献筛选与资料提取

按照纳入、排除标准, 两名研究人员独立筛选相关文献, 若存在不同意见, 则由第三名研究人员进行更深入的分析并讨论确定。纳入文献提取信息包括: 第一作者、发表年份、研究类型、AF 类型、年龄、男女比例、样本量、干预措施、结局指标等。其中, 有效性结局指标包括: AF 复发率 (随访期间发生的 AF、心房扑动、房性心动过速, 若持续时间 ≥ 30 s, 视为 AF 复发)、左心房内径 (left atrial diameter, LAD)、左心房容积指数 (left atrial volume index, LAVI)、左心室射血分数 (left ventricle ejection fraction, LVEF)、N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP); 安全性结局指标包括: 药物不良反应发生率 (症状性低血压、肾功能损害、高钾血症、咳嗽、心动过缓、房室传导阻滞); 主要结局指标为 AF 复发率、LAD。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评估工具 RoB 1.0 对纳入的 RCT 进行质量评估; 采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale,

```
#1 "sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination" [Supplementary Concept]
#2 ((((((((((sacubitril valsartan sodium hydrate[Title/Abstract]) OR (sacubitril-valsartan sodium hydrate drug combination[Title/Abstract])) OR (LCZ 696[Title/Abstract])) OR (Entresto[Title/Abstract])) OR (sacubitril[Title/Abstract] AND valsartan drug combination[Title/Abstract])) OR (sacubitril-valsartan[Title/Abstract])) OR (sacubitril[Title/Abstract] AND valsartan sodium anhydrous drug combination[Title/Abstract])) OR (sacubitril-valsartan sodium anhydrous drug combination[Title/Abstract])) OR (sacubitril valsartan sodium anhydrous[Title/Abstract])) OR (ARNI[Title/Abstract])) OR (Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor[Title/Abstract])
#3 "Atrial Fibrillation"[Mesh]
#4 (((((((((((((Atrial Fibrillations[Title/Abstract]) OR (Fibrillation, Atrial[Title/Abstract])) OR (Auricular Fibrillation[Title/Abstract])) OR (Fibrillation, Auricular[Title/Abstract])) OR (Persistent Atrial Fibrillation[Title/Abstract])) OR (Atrial Fibrillation, Persistent[Title/Abstract])) OR (Fibrillation, Persistent Atrial[Title/Abstract])) OR (Familial Atrial Fibrillation[Title/Abstract])) OR (Atrial Fibrillation, Familial[Title/Abstract])) OR (Familial Atrial Fibrillations[Title/Abstract])) OR (Fibrillation, Familial Atrial[Title/Abstract])) OR (Paroxysmal Atrial Fibrillation[Title/Abstract])) OR (Atrial Fibrillation, Paroxysmal[Title/Abstract])) OR (Fibrillation, Paroxysmal Atrial[Title/Abstract])) OR (Paroxysmal Atrial Fibrillations[Title/Abstract])) OR (AF[Title/Abstract])
#5 #1 OR #2
#6 #3 OR #4
#7 #5 AND #6
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

NOS)对纳入的CS进行质量评估,总分为9分,评分 ≥ 7 分为高质量研究。

1.5 统计学分析

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。二分类变量使用比值比(odds ratio, OR)表示,连续性变量使用均值差(mean difference, MD)表示,并用95%置信区间(95%CI)分别描述。采用 χ^2 检验和 I^2 进行异质性分析,当 $P \geq 0.1$ 或 $I^2 \leq 50\%$,表明多个研究间的异质性相对较低,选择固定效应模型进行分析;当 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$,表明多个研究间异质性显著,选择随机效应模型进行分析,对具有较大异质性的结局指标采用逐一剔除单个研究的方式进行敏感性分析。同时根据对照组干预措施的不同、样本量的差异及随访时间的长短分为常规治疗组与常规治疗+ACEI/ARB组、 ≤ 50 例组与 > 50 例组、 ≤ 6 个月组与 > 6 个月组进行亚组分析。对主要结局指标AF复发率,运用StataMP 17软件进行Begg检验、Egger检验以评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检获得文献1 047篇,根据纳排标准逐步筛选后,最终纳入文献10篇^[6-15],文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价

共纳入10项研究^[6-15],其中8项RCT^[6-13],2项CS^[14-15],包含患者1 355例,纳入研究发表于2021—2023年,均来自中国大陆,文献基本信息 and 患者临床特征详见表1。2项CS的NOS评分均 ≥ 7 分,质量较高;8项RCT根据RoB 1.0工具进行方法学质量评价,具体结果见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 AF复发率

9项研究^[6, 8-15]报道了AF复发率,共1 175例患者,其中试验组589例(86例复发),对照组586例(191例复发)。9项研究间无明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.66$),应用固定效应模型进行Meta

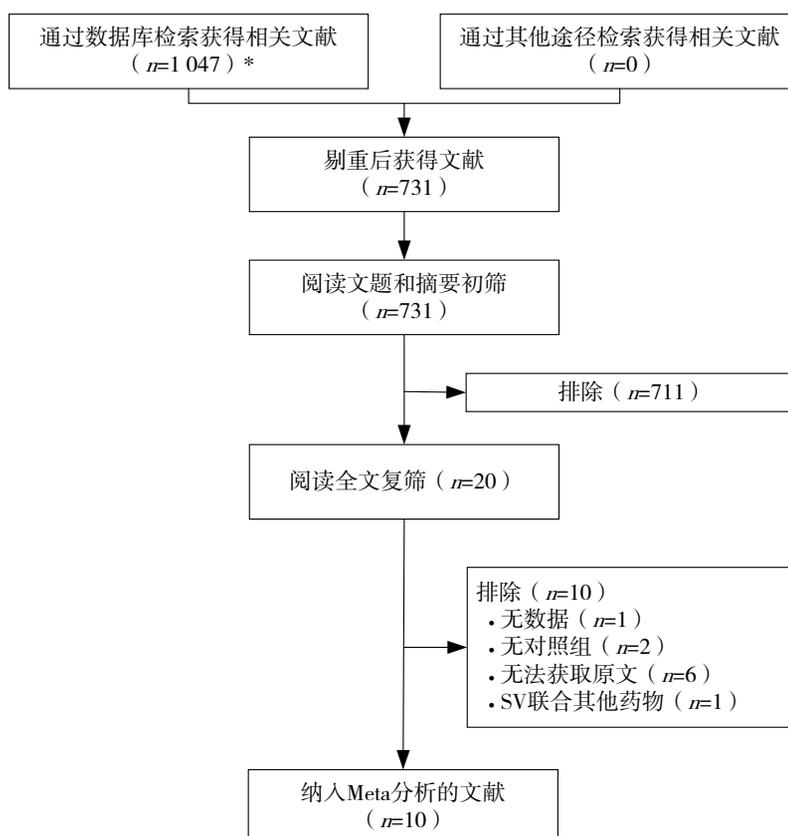


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Flow chart of study selection

注: *检索的数据及检出文献数量具体为中国知网 (n=109)、万方 (n=55)、维普 (n=158)、PubMed (n=121)、Web of Science (n=229)、Embase (n=282)、The Cochrane Library (n=93)。

表1 纳入文献基本信息 and 患者的临床特征
Table 1. General information of the included studies and clinical characteristics of patients

纳入研究	研究类型	研究对象	年龄 (岁)		性别 (男/女)		试验组干预措施	对照组干预措施	随访时间	结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组				
孙春玲 2021 ^[6]	RCT	持续性、阵发性AF	59.04 ± 5.83	58.78 ± 5.47	23/22	20/20	常规治疗+SV	常规治疗	12月	①②③④⑤
黄琼 2021 ^[7]	RCT	持续性AF	67.50 ± 6.70	66.10 ± 7.90	48/42	46/44	常规治疗+SV	常规治疗	12月	③④⑤⑥⑦
李展 2023 ^[8]	RCT	持续性AF	54.22 ± 5.21	55.13 ± 5.21	11/19	17/13	常规治疗+SV	常规治疗	6月	①②③④⑧
李伏 2023 ^[9]	RCT	持续性AF	64.50 ± 4.70	64.43 ± 4.93	45/38	41/40	常规治疗+SV	常规治疗+ACEI	12月	①②④⑤⑧
于璠 2022 ^[10]	RCT	持续性AF	60.88 ± 8.77	62.78 ± 9.02	26/14	25/15	常规治疗+SV	常规治疗	6月	①②④⑥⑦
Zang 2023 ^[11]	RCT	持续性AF	63.25 ± 10.29	62.97 ± 11.16	36/27	41/26	常规治疗+SV	常规治疗+ACEI/ARB	12月	①⑥⑦
Yang 2022 ^[12]	RCT	持续性、阵发性AF	63.70 ± 9.00	64.80 ± 9.80	16/16	19/13	常规治疗+SV	常规治疗+ARB	6月	①②③④⑥⑦
Wang 2023 ^[13]	RCT	持续性AF	58.90 ± 12.80	62.70 ± 10.90	43/26	51/18	常规治疗+SV	常规治疗+ARB	12月	①②③④⑤
Dong 2022 ^[14]	CS	持续性、阵发性AF	65.82 ± 9.63	65.03 ± 10.03	89/66	95/60	常规治疗+SV	常规治疗+ACEI	228 (196-322) d	①
梁晓芳 2023 ^[15]	CS	持续性AF	70.08 ± 8.88	70.47 ± 6.90	41/31	41/31	常规治疗+SV	常规治疗+ACEI/ARB	6月	①②④

注: RCT, 随机对照试验; CS, 队列研究; SV, 沙库巴曲缬沙坦; ACEI, 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB, 血管紧张素受体拮抗剂; 结局指标: ①AF复发率; ②左心房直径(LAD); ③左心房容积指数(LAVI); ④左室射血分数(LVEF); ⑤N末端脑利钠肽前体(NT-proBNP); ⑥收缩压(SBP); ⑦舒张压(DBP); ⑧药物不良反应发生率。

分析, 与常规治疗或常规治疗+ACEI/ARB相比, 常规治疗+SV可显著降低AF复发率[OR=0.35, 95%CI(0.26, 0.46), $P < 0.001$], 见图3。

2.3.2 治疗后LAD水平

7项研究^[6, 8-10, 12-13, 15]报道了治疗后LAD的水平, 共735例患者, 试验组371例, 对照组364例。7项研究间异质性较高($I^2=89%$, $P < 0.001$), 应用随机效应模型进行Meta分析, 与常规治疗或常规治疗+ACEI/ARB相比, 常规治疗+SV可降低LAD水平[MD=-3.26, 95%CI(-4.81, -1.70), $P < 0.001$], 见图4。

2.3.3 治疗后LAVI水平

5项研究^[6-8, 12-13]报道了治疗后LAVI的水平, 共527例患者, 其中试验组266例, 对照组261例。5项研究间存在异质性($I^2=69%$, $P=0.01$), 应用随机效应模型进行Meta分析, 与常规治疗或常规治疗+ACEI/ARB相比, 常规治疗+SV可降低LAVI水平[MD=-6.50, 95%CI(-8.76, -4.25), $P < 0.001$], 见图5。

2.3.4 治疗后LVEF水平

8项研究^[6-10, 12-13, 15]报道了治疗后LVEF的水平, 共915例患者, 试验组461例, 对照组454例。8项研究间异质性较高($I^2=83%$, $P < 0.001$), 应用随机效应模型进行Meta分析, 与常规治疗或常规治疗+ACEI/ARB相比, 常规治疗+SV可提高LVEF水平[MD=3.79, 95%CI(2.17, 5.41), $P < 0.001$], 见图6。

2.3.5 治疗后NT-proBNP水平

4项研究^[6-7, 9, 13]报道了治疗后NT-proBNP的水平, 共567例患者, 其中试验组287例, 对照组280例。4项研究间异质性显著($I^2=89%$, $P < 0.001$), 应用随机效应模型进行Meta分析, 与常规治疗或常规治疗+ACEI/ARB相比, 常规治疗+SV可降低NT-proBNP水平[MD=-106.49, 95%CI(-134.71, -78.27), $P < 0.001$], 见图7。

2.3.6 治疗后SBP、DBP水平

4项研究^[7, 10-12]报道了治疗后SBP、DBP的水平, 共454例患者, 其中试验组225例, 对照组229例。4项研究在SBP($I^2=96%$, $P < 0.001$)、DBP($I^2=67%$, $P=0.03$)上异质性显著, 因此均采用随机效应模型进行Meta分析, 与常规治疗或常规治疗+ACEI/ARB相比, 常规治疗+SV在血压下降幅度方面差异无统计学意义, SBP为[MD=-5.79,

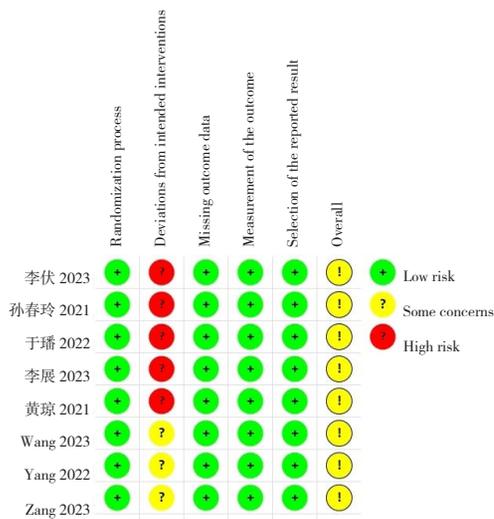


图2 纳入的RCTs文献质量评价结果

Figure 2. Quality evaluation of the risk of bias in the included RCTs

95%CI (-16.69, 5.11), $P=0.30$], DBP为[MD=-2.47, 95%CI (-5.77, 0.82), $P=0.14$], 见图 8。

2.3.7 药物不良反应发生率

2项研究^[8-9]报道了药物不良反应发生率, 共 224 例患者, 其中试验组 113 例 (25 例出现不良反应), 对照组 111 例 (41 例出现不良反应)。2项研究间无明显异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.39$), 应用固定效应模型进行 Meta 分析, 与常规治疗或常规治疗+ACEI/ARB 相比, 常规治疗+SV

可降低药物不良反应发生率 [OR=0.48, 95%CI (0.26, 0.86), $P=0.01$], 见图 9。报道的不良反应中, 咳嗽最为常见, 其中试验组 3 例, 对照组 13 例, 两组差异显著 ($P=0.007$), 而在症状性低血压、肾功能损害、高钾血症、心动过缓及房室传导阻滞等不良反应方面, 两组相比差异无统计学意义。

2.4 亚组分析

亚组分析结果显示, 对于 LAD、LAVI、LVEF、NT-proBNP 指标, 对照组是否予以肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂可能是其异质性来源之一, 而样本量的差异及随访时间的长短均可能是 LAD 的异质性来源; 样本量的差异可能也是 LAVI 的异质性来源, 见表 2。

2.5 敏感性分析

选取异质性较高且具有统计学意义的结局指标进行敏感性分析。在逐一剔除 LAD、LAVI、LVEF 这三个结局指标的文献后, 异质性及合并效应量变化较小, 提示结果具有较好的稳定性。但对 NT-proBNP 结局指标进行逐一剔除文献后, 发现 NT-proBNP 异质性来源于 Wang 的研究^[13], 异质性检验结果剔除前为 $I^2=89\%$ 、 $P < 0.001$, 剔除后为 $I^2=0\%$, $P=0.94$, 但其合并效应量剔除前为 [MD=-106.49, 95%CI (-134.71, -78.27), $P < 0.001$], 剔除后为 [MD=-123.57, 95%CI

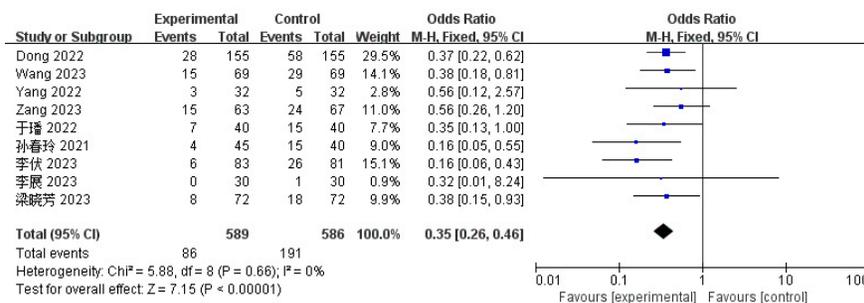


图3 AF复发率森林图

Figure 3. Forest plot of AF recurrence rate

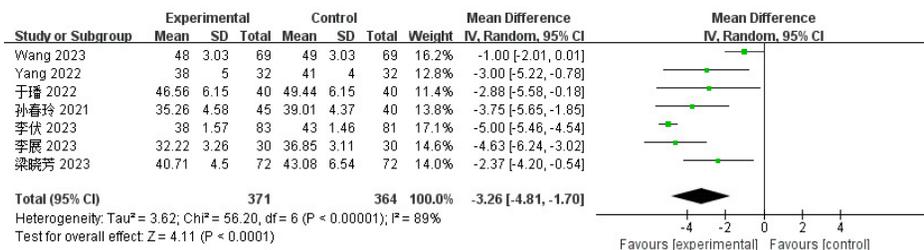


图4 治疗后LAD水平森林图

Figure 4. Forest plot of LAD levels after treatment

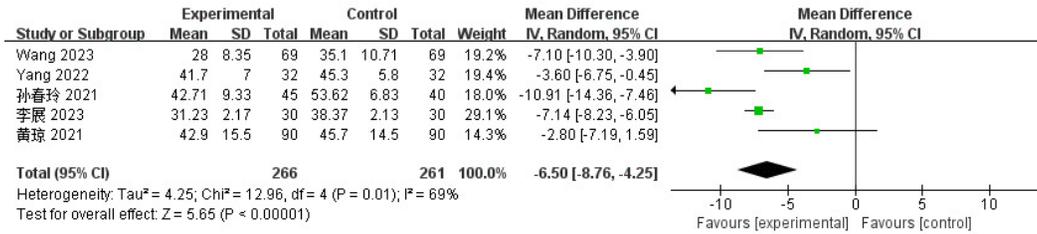


图5 治疗后LAVI水平森林图

Figure 5. Forest plot of LAVI levels after treatment

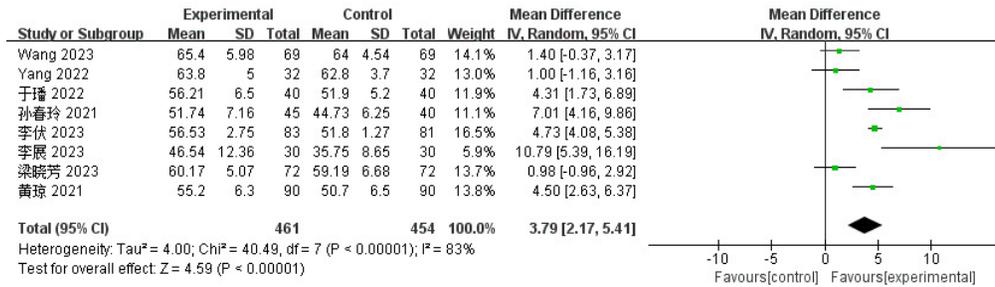


图6 治疗后LVEF水平森林图

Figure 6. Forest plot of LVEF levels after treatment

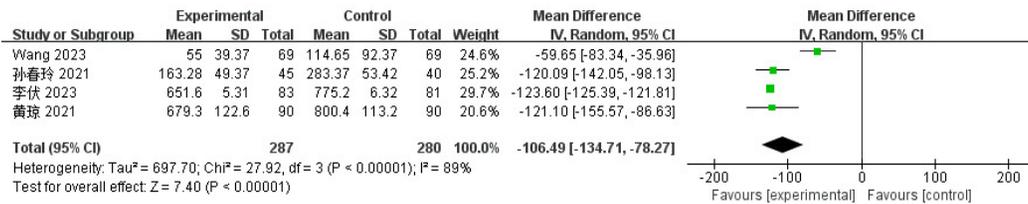


图7 治疗后NT-proBNP水平

Figure 7. Forest plot of NT-proBNP levels after treatment

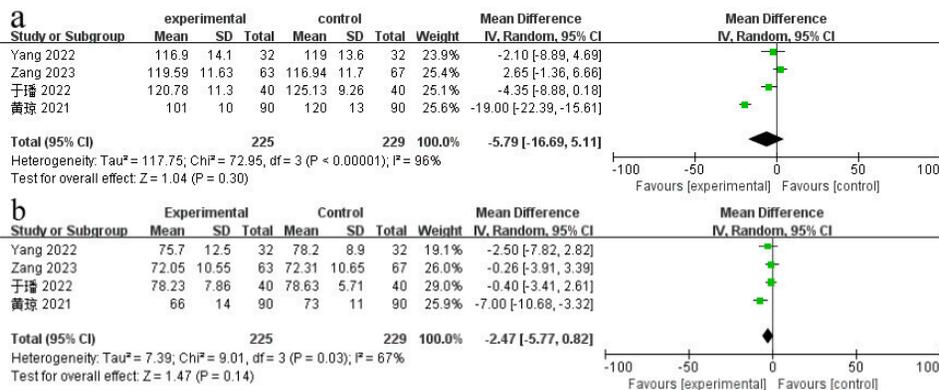


图8 治疗后SBP (a)、DBP (b) 水平森林图

Figure 8. Forest plot of SBP (a) and DBP (b) levels after treatment

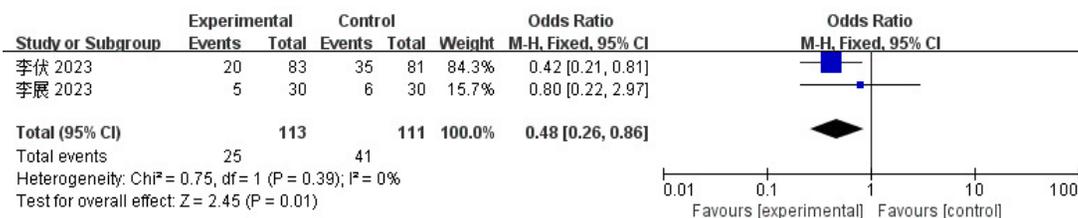


图9 药物不良反应发生率森林图

Figure 9. Forest plot of incidence of adverse drug reactions

表2 亚组分析结果

Table 2. Results of subgroup analysis

结局指标	亚组	纳入研究	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
			I ² (%)	P值		MD (95%CI)	P值
LAD	常规治疗组	3 ^[6, 8, 10]	0	0.52	随机	-4.02 (-5.14, -2.90)	<0.01
	常规治疗+ACEI/ARB组	4 ^[9, 12-13, 15]	95	<0.01	随机	-2.87 (-5.30, -0.44)	0.02
	<50例组	4 ^[6, 8, 10, 12]	0	0.58	随机	-3.85 (-4.82, -2.82)	<0.01
	>50例组	3 ^[9, 13, 15]	96	<0.01	随机	-2.83 (-5.78, 0.12)	0.06
	≤6个月组	4 ^[8, 10, 12, 15]	19	0.29	随机	-3.37 (-4.49, 2.25)	<0.01
	>6个月组	3 ^[6, 9, 13]	96	<0.01	随机	-3.25 (-6.13, -3.38)	0.03
LAVI	常规治疗组	3 ^[6-8]	76	0.02	随机	-7.18 (-10.60, -3.76)	<0.01
	常规治疗+ACEI/ARB组	2 ^[12-13]	57	0.13	随机	-5.34 (-8.77, -1.91)	0.02
	<50例组	3 ^[6, 8, 12]	79	0.01	随机	-7.15 (-10.31, -3.98)	<0.01
	>50例组	2 ^[7, 13]	58	0.12	随机	-5.22 (-9.40, -1.04)	0.01
	≤6个月组	2 ^[8, 12]	77	0.04	随机	-5.69 (-9.10, -2.28)	<0.01
	>6个月组	3 ^[6-7, 13]	76	0.02	随机	-7.11 (-11.38, -2.84)	<0.01
LVEF	常规治疗组	4 ^[6-8, 10]	55	0.09	随机	5.82 (3.71, 7.93)	<0.01
	常规治疗+ACEI/ARB组	4 ^[9, 12-13, 15]	90	<0.01	随机	2.14 (-0.25, 4.53)	0.08
	<50例组	4 ^[6, 8, 10, 12]	83	<0.01	随机	5.28 (1.68, 8.88)	<0.01
	>50例组	4 ^[7, 9, 13, 15]	87	<0.01	随机	3.00 (0.97, 5.02)	<0.01
	≤6个月组	4 ^[8, 10, 12, 15]	80	<0.01	随机	3.43 (0.46, 6.39)	<0.01
	>6个月组	4 ^[6-7, 9, 13]	80	<0.01	随机	4.25 (2.43, 6.07)	<0.01
NT-proBNP	常规治疗组	2 ^[6-7]	0	0.96	随机	-120.38 (-138.90, -101.86)	<0.01
	常规治疗+ACEI/ARB组	2 ^[9, 13]	96	<0.01	随机	-92.76 (-155.39, -30.13)	<0.01

(-125.35, -121.79), $P < 0.001$], 前后方向一致, 提示 Meta 分析结果稳定。

2.6 发表偏倚

Begg 检验 ($P=0.348$)、Egger 检验 ($P=0.587$) 结果均无统计学意义, 提示 AF 复发率的 Meta 分析结果稳定可靠。

3 讨论

本研究结果显示, 常规治疗联合 SV 可有效减少导管消融术后患者 AF 复发率, 并在改善左心功能、减少药物不良反应方面具有较好效果, 但在血压下降幅度方面与对照组相比差异并无统计学意义。

心房电重构和结构重构在 AF 的发生发展中起重要作用。多项基础研究探索了 SV 治疗 AF 的机制, 结果发现 SV 可通过抑制钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CaN)/活化的 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cell, NFAT)、p-Smad2/3、p-JNK 和 p-p38MAPK 信号通路途径改善 AF 的心房电重构和结构重构^[16-18], 并且 SV 可通过减弱心房纤维

化来改善传导紊乱和异质性, 降低心力衰竭中 AF 易感性^[19], 以上研究均表明 SV 可能是治疗 AF 的新兴方法。但在临床研究方面, 各研究结果存在差异。de Diego 等^[20]研究的中期数据发现, SV 显著降低了心力衰竭患者房性心律失常事件的发生率; 一项纳入 22 项研究的系统评价表明, AF 患者在导管消融术后使用 RAAS 抑制剂可降低 AF 复发率, 其中 SV 组复发率低于 ACEI/ARB 组 [RR=0.50, 95%CI (0.37, 0.68), $P < 0.001$]^[21], 这与本研究结论一致; 但也有研究显示, SV 与 ACEI/ARB 相比可减少大多数心律失常的发生风险, 但在降低房性心律失常方面组间差异无统计学意义, 两者在预防心力衰竭患者 AF 发生方面作用相似^[22-24], 以上研究表明, SV 在治疗 AF 的效果方面仍然具有较大的争议。进一步亚组分析发现, 对照组是否予以 RAAS 抑制剂可能是各指标异质性来源之一, 在 LAD、LAVI、LVEF、NT-proBNP 结局方面均有所体现, 具体表现为两亚组异质性检验结果差异较大, 或是常规治疗+ACEI/ARB 组差异无统计学意义。Sun 等^[21]研究也发现, ACEI/ARB

类药物亦可降低导管消融术后 AF 复发率, 这可能是两组异质性检验结果差异较大的原因之一, 从侧面也再次反映了 SV 治疗 AF 的有效性仍待进一步验证。

尽管两项研究^[8-9]结果显示, 与常规治疗或常规治疗+ACEI/ARB 相比, 常规治疗+SV 可降低药物不良反应发生率, 但进一步细分发现, 显著性差异仅体现在咳嗽方面, 并且仅李伏的研究^[9]报道了咳嗽的不良反应, 其余不良反应差异均无统计学意义, 故在安全性方面仍有待进一步的研究加以验证。

目前已有同类型的 Meta 分析发表, 如张占欣等^[25]的研究纳入了接受药物复律、电复律及导管消融的研究对象, 结果显示经过上述复律方式成功转为窦性心律的 AF 患者, 在常规治疗无差异的基础上, 相较于 ACEI/ARB, SV 降低了 AF 的复发, 改善了 LAD、LAVI、LVEF 的水平, 但在降低血压方面, 两组无显著差异, 与本研究的结论一致。与既往研究相比, 本研究具有以下优势: ①仅纳入了行导管消融的研究对象, 使研究结果更具有侧重性, 为 AF 消融术后运用 SV 提供更有针对性的临床参考; ②纳入了更新、更全面的文献, 研究结果更加具有时效性; ③报道了药物不良反应的发生率, 研究结果更加具有全面性。

本研究也存在一定局限性: ①纳入的研究数目有限, 且均来自中国大陆, 缺乏其他地域的真实研究, 可能缺乏普适性; ②未进一步阐明不同剂量 SV 对 AF 的影响; ③未进一步探索 SV 对不同类型 AF 的影响; ④部分研究在分组之前, 已有患者使用过 RAAS 抑制剂, 可能会对结果造成一定的影响。未来的研究可针对 SV 对 AF 的影响是否与剂量有关以及 SV 治疗不同类型 AF 效果是否一致等方面进行探索。

综上所述, SV 可能对行导管消融术后的 AF 患者产生积极影响, 但此结论还有待更多的高质量研究加以论证。

参考文献

1 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(6): 572-618. [Chinese Society of Cardiology, Chinese Society of Biomedical Engineering. Chinese guidelines on diagnosis and management of atrial

fibrillation[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2013, 51(6): 572-618.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112148-20230416-00221](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20230416-00221).

2 Zafeiropoulos S, Doundoulakis I, Bekiaridou A, et al. Rhythm vs rate control strategy for atrial fibrillation: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2024, 10(7Pt1): 1395-1405. DOI: [10.1016/j.jacep.2024.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.03.006).

3 Jia R, Ji Y, Sun D. Progress and prospects of sacubitril/valsartan: based on heart failure with preserved ejection fraction[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113701. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.113701](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113701).

4 Guerra F, Pimpini L, Flori M, et al. Sacubitril/valsartan reduces atrial fibrillation and supraventricular arrhythmias in patients with HFREF and remote monitoring: preliminary data from the SAVE THE RHYTHM[J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 926. DOI: [10.1093/ehjci/ehaa946.0926](https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0926).

5 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. BMJ, 2021, 372: n71. DOI: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71).

6 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症因子的影响[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(24): 204-206. [Sun CL, Wu JS, Jin ZX, et al. Effect of sacubitril-valsartan sodium combined with amiodarone on atrial remodeling and inflammatory factors in patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2021, 15(24): 204-206.] DOI: [10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.24.079](https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.24.079).

7 黄琼, 刘荣, 陈立鸿, 等. 持续性心房颤动射频消融术后应用沙库巴曲缬沙坦的疗效分析[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(7): 872-876. [Huang Q, Liu R, Chen LH, et al. Clinical effects of sacubitril/valsartan on persistent atrial fibrillation after catheter ablation[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2021, 40(7): 872-876.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.07.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.07.012).

8 李展. 房颤射频消融术联合沙库巴曲缬沙坦对持续性心房颤动患者心房重构的影响[J]. 中国科技期刊数据库医药, 2023, (10): 49-53. [Li Z. Effect of radiofrequency ablation of atrial fibrillation combined with sacubitril-valsartan on atrial remodeling in patients with persistent atrial fibrillation[J]. China Science and Technology Journal

- Database Medicine, 2023, (10): 49–53.] https://ersp.lib.wvu.edu.cn/s/com/cqvip/qikan/G.http/Qikan/Article/Detail?id=1000003871966&from=Qikan_Search_Index
- 9 李伏, 段学波, 蒋庆军, 等. 沙库巴曲缬沙坦在房颤合并心衰射频消融术后患者中的应用效果观察[J]. 医药前沿, 2023, 13(13): 87–89. [Li F, Duan XB, Jiang QJ, et al. Effect of sacubitril–valsartan in patients with atrial fibrillation complicated with heart failure after radiofrequency ablation[J]. *Yiyao Qianyan*, 2023, 13(13): 87–89.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-1752.2023.13.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1752.2023.13.027).
 - 10 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. [Yu F, Zhu XF, Zhong L, et al. Sacubitril–valsartan improves cardiac structure and function after radiofrequency ablation for the patients with persistent atrial fibrillation[J]. *Journal of Internal Intensive Medicine*, 2022, 28(6): 482–486.] DOI: [10.11768/nkjwzzz20220611](https://doi.org/10.11768/nkjwzzz20220611).
 - 11 Zang X, Zhao Z, Chen K, et al. Evaluation of the efficacy of sacubitril/valsartan on radiofrequency ablation in patients with hypertension and persistent atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 7. DOI: [10.1007/s10557-023-07493-6](https://doi.org/10.1007/s10557-023-07493-6).
 - 12 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. DOI: [10.1002/ehf2.13937](https://doi.org/10.1002/ehf2.13937).
 - 13 Wang QQ, Zhuo CG, Xia Q, et al. Sacubitril/valsartan can reduce atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(3): 549–560. DOI: [10.1007/s10557-022-07315-1](https://doi.org/10.1007/s10557-022-07315-1).
 - 14 Dong Y, Xiao S, He J, et al. Angiotensin receptor–neprilysin inhibitor therapy and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation: a propensity–matched cohort study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 932780. DOI: [10.3389/fcvm.2022.932780](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.932780).
 - 15 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. [Liang XF, Li WH, Song YB, et al. 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[J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2023, 39(9): 699–706.] DOI: [10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.009](https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.009).
 - 16 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. DOI: [10.3389/fphar.2019.01285](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01285).
 - 17 Li LY, Lou Q, Liu GZ, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial electrical and structural remodelling in a rabbit model of atrial fibrillation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173120. DOI: [10.1016/j.ejphar.2020.173120](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173120).
 - 18 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. DOI: [10.1007/s12265-021-10137-5](https://doi.org/10.1007/s12265-021-10137-5).
 - 19 Iwamiya S, Ihara K, Furukawa T, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial conduction disturbance and electrophysiological heterogeneity with ameliorating fibrosis in mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1341601. DOI: [10.3389/fcvm.2024.1341601](https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1341601).
 - 20 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. DOI: [10.1016/j.hrthm.2017.11.012](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.012).
 - 21 Sun Q, Cui W, Zhang X, et al. A systematic review and Meta–analysis of renin–angiotensin system inhibitors and angiotensin receptor neprilysin inhibitors in preventing recurrence after atrial fibrillation ablation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2024, 83(3): 220–227. DOI: [10.1097/FJC.0000000000001517](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001517).
 - 22 Wang R, Ye H, Ma L, et al. Effect of sacubitril/valsartan on reducing the risk of arrhythmia: a systematic review and Meta–analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 890481. DOI: [10.3389/fcvm.2022.890481](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.890481).
 - 23 Mohammad Z, Ahmad J, Sultan A, et al. Effect of sacubitril–valsartan on the incidence of atrial fibrillation: a

- Meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2023, 34(4): 1037–1042. DOI: [10.1111/jce.15880](https://doi.org/10.1111/jce.15880).
- 24 Liu X, Liu H, Wang L, 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. DOI: [10.1371/journal.pone.0263131](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263131).
- 25 张占欣, 高学英, 王帅, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗心房颤动的有效性和安全性: 荟萃分析及系统综述 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2023, 27(1): 44–50. [Zhang ZX, Gao XY, Wang S, et al. Efficacy and safety of sacubitril–valsartan in patients with atrial fibrillation: a Meta analysis and systematic review[J]. *Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias*, 2023, 27(1): 44–50.] DOI: [10.3760/cma.j.cn113859-20220508-00090](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113859-20220508-00090).
- 收稿日期: 2024 年 05 月 29 日 修回日期: 2024 年 07 月 28 日
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 毕龙飞, 刘瑶, 余丹, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗消融术后心房颤动的疗效及安全性的Meta分析[J]. *医学新知*, 2024, 34(8): 916–926. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202405128](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202405128)
Bi LF, Liu Y, Yu D, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of atrial fibrillation after ablation: a Meta-analysis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(8): 916–926. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202405128](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202405128)