

# 决奈达隆与胺碘酮联合利伐沙班用于房颤射频消融术后安全性及有效性的临床研究

丛 晨<sup>1,2</sup>, 朱雪峰<sup>2</sup>, 初红霞<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属烟台毓璜顶医院心内科, 山东 烟台

收稿日期: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月10日

## 摘 要

目的: 前瞻性分析决奈达隆联合利伐沙班与胺碘酮联合利伐沙班用于非瓣膜性心房颤动(AF)患者射频导管消融术(CA)后的安全性与有效性。方法: 纳入600例首次接受CA治疗的非瓣膜性AF患者, 随机分入决奈达隆联合利伐沙班组(D-R组)与胺碘酮联合利伐沙班组(A-R组), 每组300例, 各抽取80例监测利伐沙班血药浓度, 对比出血事件、器官不良反应、AF空白期(术后3个月内)与远期(术后3~6个月)复发率及房颤负荷。结果 两组CRNMB(临床相关性非大出血)发生率接近(6.7% vs. 4.9%), 均无大出血; 监测子组利伐沙班谷、峰浓度无显著差异(P均 > 0.05)。A-R组甲状腺相关异常(11.9% vs. 1.4%)及肺部不良反应(1.1% vs. 0%)发生率显著高于D-R组(P均 < 0.05)。两组空白期复发率(23.4% vs. 22.1%)、远期复发率(12.4% vs. 11.6%)及房颤负荷[3.8% ± 1.5% vs. 3.6% ± 1.4%]无统计学差异(P均 > 0.05)。结论: 决奈达隆联合利伐沙班与胺碘酮联合利伐沙班疗效相当, 且在甲状腺及肺部安全性上更具优势, 可作为CA术后个体化用药优选方案。

## 关键词

心房颤动, 射频导管消融术, 决奈达隆, 胺碘酮, 利伐沙班, 安全性, 有效性, 甲状腺相关异常, 肺毒性, 血药浓度, 房颤负荷, 远期复发

# Clinical Study on the Safety and Efficacy of Dronedarone Combined with Amiodarone and Rivaroxaban for Atrial Fibrillation after Radiofrequency Ablation

Chen Cong<sup>1,2</sup>, Xuefeng Zhu<sup>2</sup>, Hongxia Chu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 丛晨, 朱雪峰, 初红霞. 决奈达隆与胺碘酮联合利伐沙班用于房颤射频消融术后安全性及有效性的临床研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2112-2122. DOI: 10.12677/acm.2026.162609

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 10, 2026

## Abstract

**Objective:** To prospectively analyze the safety and efficacy of dronedarone combined with amiodarone and rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) following radiofrequency catheter ablation (CA). **Methods:** A total of 600 patients with non-valvular AF undergoing CA for the first time were enrolled and randomly assigned to either the dronedarone plus rivaroxaban group (D-R group) or the amiodarone plus rivaroxaban group (A-R group), with 300 patients in each group. Among them, 80 patients from each group were selected to monitor rivaroxaban plasma concentrations. The incidences of bleeding events, organ-related adverse reactions, AF recurrence during the blanking period (within 3 months post-CA) and the long-term period (3~6 months post-CA), as well as atrial fibrillation burden, were compared. **Results:** The incidence of clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) was comparable between the two groups (6.7% vs. 4.9%), with no major bleeding events reported. In the monitored subgroups, the trough and peak concentrations of rivaroxaban showed no significant difference (all  $P > 0.05$ ). The A-R group had significantly higher incidences of thyroid-related abnormalities (11.9% vs. 1.4%) and pulmonary adverse reactions (1.1% vs. 0%) compared to the D-R group (all  $P < 0.05$ ). There were no statistically significant differences between the two groups in blanking period recurrence rates (23.4% vs. 22.1%), long-term recurrence rates (12.4% vs. 11.6%), or atrial fibrillation burden [ $3.8\% \pm 1.5\%$  vs.  $3.6\% \pm 1.4\%$ ] (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Dronedarone combined with rivaroxaban demonstrated comparable efficacy to amiodarone combined with rivaroxaban while offering advantages in thyroid and pulmonary safety, making it a preferred option for individualized treatment after CA.

## Keywords

Atrial Fibrillation, Radiofrequency Catheter Ablation, Dronedarone, Amiodarone, Rivaroxaban, Safety, Efficacy, Thyroid-Related Abnormalities, Pulmonary Toxicity, Blood Concentration, Atrial Fibrillation Burden, Long-Term Recurrence

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心房颤动(AF)作为临床发病率最高的心律失常类型之一,其引发的脑卒中、心力衰竭等并发症会明显提升患者的致残率与致死率[1]。射频导管消融术(CA)是目前维持 AF 患者窦性心律的一线治疗手段,尤其针对药物治疗疗效欠佳的阵发性或持续性 AF 患者,CA 能显著降低 AF 复发风险,其中阵发性心房颤动一次射频消融手术的成功率约为 70%~80%,持续性心房颤动一次射频消融手术的成功率约为 50%~60% [2] [3]。然而,CA 术后需同时开展“节律控制”与“抗凝预防”:节律控制依赖抗心律失常药物,以降低术后 3 个月“空白期”内 AF 早期复发(空白期 AF 复发是远期复发的强预测因素) [4];抗凝预防则需使用直接口服抗凝药(DOACs,如利伐沙班),以减少血栓栓塞事件[5]。

胺碘酮属于传统 III 类抗心律失常药物,虽在节律控制方面疗效确切,但因其含碘结构,易诱发甲状

腺相关异常(以单纯促甲状腺激素波动为主, 偶见甲亢、甲减)、肺纤维化、肝损伤等器官不良反应, 临床仅作为二线用药[6][7]。既往研究显示, 胺碘酮治疗期间甲状腺功能异常与肺毒性发生率均较高, 而决奈达隆作为不含碘的新型 III 类抗心律失常药, 心外不良反应发生率显著低于胺碘酮, 为 CA 术后节律控制提供了更安全的潜在选择[8][9]。但决奈达隆与利伐沙班联用的安全性数据仍不充足——已知决奈达隆可抑制 P-糖蛋白与细胞色素 P3A4 (CYP3A4), 而利伐沙班主要通过上述途径代谢, 可能导致利伐沙班血浆浓度升高, 增加出血风险[8][9]。既往回顾性研究(如单中心 100 例样本)仅关注出血事件, 未系统评估甲状腺相关异常(尤其单纯促甲状腺激素波动)、肺等器官不良反应, 且样本量较小, 统计效能有限, 未纳入利伐沙班血药浓度监测, 无法从机制上证实决奈达隆对利伐沙班代谢的影响[10]。此外, 既往研究多以术后 3 个月内的“空白期复发”作为主要有效性指标, 未严格区分空白期与远期复发, 且仅采用二分类的“复发/未复发”评价标准, 缺乏房颤负荷这一更精准的量化指标, 难以全面反映节律控制效果[11]。基于此, 本研究设计为单中心前瞻性随机对照研究, 纳入 600 例 AF 患者(每组初始 300 例), 新增子组血药浓度监测, 区分空白期与远期复发(以远期复发为主要有效性指标, 随访最长 6 个月), 补充房颤负荷分析, 以“安全性(出血 + 器官不良反应 + 代谢机制)”与“有效性(分层复发率 + 房颤负荷)”为双终点, 对比决奈达隆联合利伐沙班与胺碘酮联合利伐沙班的临床价值, 为 CA 术后个体化用药提供更可靠的循证依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

本研究为单中心、前瞻性、随机对照研究, 于 2024 年 1 月启动, 2025 年 6 月完成患者入组, 随访至 2025 年 12 月。研究方案经烟台毓璜顶医院伦理委员会审查批准(伦理审批号: 2024-570), 所有患者均签署书面知情同意书, 研究过程符合《赫尔辛基宣言》原则。纳入标准: (1) 年龄 18~75 岁, 性别不限; (2) 符合《2022 ESC 心房颤动管理指南》诊断标准的非瓣膜性 AF (阵发性: AF 发作持续 < 7 天, 可自行转复; 持续性: AF 发作持续 7~365 天) [1]; (3) 首次接受射频导管消融(CA)治疗, 且术前经食管超声心动图排除左心房血栓; (4) 术前 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分  $\geq 1$  分(提示需长期抗凝), HAS-BLED 评分  $\leq 4$  分(排除极高出血风险); (5) 肝肾功能基本正常(ALT/AST < 2 倍上限, eGFR  $\geq 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$ ); (6) 术前甲状腺功能正常(促甲状腺激素 0.27~4.2 mIU/L, 游离三碘甲状腺原氨酸 3.1~6.8 pmol/L, 游离甲状腺素 12~22 pmol/L); (7) 术前肺功能基本正常(无慢性咳嗽、呼吸困难症状)。排除标准: (1) 瓣膜性 AF (合并中重度二尖瓣狭窄或机械瓣置换术后); (2) 永久性 AF (AF 持续 > 365 天, 或患者拒绝转复窦性心律); (3) 既往有甲状腺疾病史(如桥本甲状腺炎、毒性弥漫性甲状腺肿), 或术前甲状腺功能异常(促甲状腺激素 < 0.27 mIU/L 或 > 4.2 mIU/L, 或游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素异常); (4) 既往有肺纤维化、间质性肺炎、慢性阻塞性肺疾病等肺部基础疾病; (5) 围手术期使用华法林或其他 DOACs; (6) 对决奈达隆、胺碘酮、利伐沙班任一成分过敏; (7) 急性心力衰竭(NYHA IV 级)、严重肝肾功能不全(Egfr < 30 mL·min<sup>-1</sup>·1.73m<sup>-2</sup>)或恶性肿瘤晚期。子组设计: 采用随机抽样法, 从每组 300 例初始患者中抽取 80 例作为代谢监测子组, 要求子组患者基线资料(年龄、性别、AF 类型、肝肾功能、合并用药等)与所在组总体无显著差异(P > 0.05), 用于利伐沙班血药浓度测定。

### 2.2. 手术与用药方法

(1) 导管消融: 阵发性 AF: 采用肺静脉隔离(PVI), 使用 3.5 mm Smart Touch 消融导管(强生公司, 美国), 双侧肺静脉消融参数: 前壁(40 W, 流速 20 mL/min, 温度 43°C, 消融指数 AI 450~550), 顶部及后壁(35 W, 流速 17 mL/min, 温度 43°C, AI 350~400); 实现双侧肺静脉双向电隔离即为消融成功, 未转复窦性心律者行同步直流电复律(DCC); 持续性 AF: 采用 PVI 联合房颤下基质消融, PVI 参数同阵发性 AF;

左心房壁消融参数: 30~35 W (流速 17 mL/min, 温度 43°C, AI 400~450), 消融线双向电隔离后行 DCC。

(2) 围手术期用药方案: 术前: 所有患者均口服利伐沙班(15 mg/次, 1 次/天)至术前 1 天; 若术前服用  $\beta$  受体阻滞剂等抗心律失常药, 于术前 5 个半衰期停用; 术后: 无出血并发症者术后 6 h 启动联合用药方案: D-R 组: 术后口服决奈达隆(400 mg/次, 2 次/天)联合利伐沙班(15 mg/次, 1 次/天); A-R 组: 术后口服胺碘酮(第 1 周 200 mg/次, 3 次/天; 第 2 周调整为 200 mg/次, 2 次/天, 第 3 周及以后 200 mg/次, 1 次/天)联合利伐沙班(15 mg/次, 1 次/天), 持续 3 个月; 若术中发生轻微出血(如穿刺部位渗血), 延迟抗凝药使用至出血停止(最长不超过 48 h), 期间仅服用抗心律失常药; 器官不良反应处理: 甲亢: 游离三碘甲状腺原氨酸  $> 6.8$  pmol/L 且促甲状腺激素  $< 0.27$  mIU/L, 伴心悸、体重下降, 暂停胺碘酮, 给予甲巯咪唑(5 mg/次, 1 次/天), 每 2 周复查甲状腺功能, 指标正常后逐步恢复胺碘酮; 甲减: 游离甲状腺素  $< 12$  pmol/L 且促甲状腺激素  $> 4.2$  mIU/L, 伴乏力、体重增加, 暂停胺碘酮/决奈达隆, 给予左甲状腺素(25  $\mu$ g/次, 1 次/天), 待促甲状腺激素恢复正常后小剂量重启抗心律失常药; 单纯促甲状腺激素波动: 促甲状腺激素  $< 0.27$  mIU/L 或  $> 4.2$  mIU/L, 但游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素正常, 无明显症状, 无需停药, 每 2 周复查甲状腺功能, 监测指标变化趋势; 肺部不良反应: 胸部 CT 提示间质性肺炎或肺纤维化, 伴咳嗽、呼吸困难, 立即暂停胺碘酮, 给予泼尼松(30 mg/次, 1 次/天), 每 4 周复查胸部 CT 评估病灶变化; 肝功能异常: ALT  $> 2$  倍上限, 减半抗心律失常药剂量, 给予多烯磷脂酰胆碱(456 mg/次, 3 次/天)保肝治疗。

### 2.3. 随访方案

术后随访 6 个月, 具体内容: 安全性监测(安全性随访 3 个月): 甲状腺功能: 术后 1、2、3 个月门诊复查促甲状腺激素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素, 单纯促甲状腺激素波动者增加术后 4 周追加复查 1 次; 肺功能评估: 术后第 3 个月行胸部 CT 检查, 有咳嗽、呼吸困难症状者提前检查; 肝肾功能: 术后 1、3 个月复查 ALT、AST、肌酐、eGFR; 出血监测: 门诊随访及电话随访询问出血症状(瘀斑、鼻出血、黑便、牙龈出血等), 记录出血发生时间、类型与处理方式; 代谢指标监测(仅监测子组): 术后 1 个月、3 个月晨起空腹(服药前)采集静脉血测定利伐沙班谷浓度, 服药后 2 h 采集静脉血测定利伐沙班峰浓度; 同时采用显色底物法测定抗 Xa 因子活性(正常参考范围: 0.5~1.0 U/mL)有效性监测(有效性随访 6 个月): 心电图监测: 术后 1、2、3、6 个月行体表心电图 + 24 h 动态心电图检查, 患者出现心悸、胸闷时立即行心电图检查; 复发定义: 空白期复发: 术后 3 个月内发生的任何房性心律失常(AF、心房扑动、房性心动过速), 持续时间  $\geq 30$  s; 远期复发: 术后 3~6 个月发生的上述房性心律失常, 持续时间  $\geq 30$  s (作为主要有效性指标); 房颤负荷计算: 通过 24 h 动态心电图分析, 房颤负荷 = (房颤持续总时间/24 h)  $\times 100\%$ , 记录各组平均房颤负荷及房颤负荷  $> 5\%$  的患者比例; 对随访失联、自行停药或出现严重合并症的患者, 记录为脱落病例, 不再纳入后续统计分析。

### 2.4. 观察指标

安全性指标: 出血事件: CRNMB: 依据 BARC (出血学术研究联盟)标准定义, 指需要医护人员干预(如局部压迫止血、药物止血)、住院治疗或进一步检查(如胃镜、肠镜)的非致命性出血, 包括瘀点  $< 2$  mm、紫癜 3~5 mm、瘀斑  $> 5$  mm、小型皮下血肿  $\geq 3$  cm、粪便潜血阳性、鼻出血(持续  $> 10$  分钟) [12]; 大出血: 依据 ISTH (国际血栓与止血学会)与 BARC 标准, 指致命性出血、血红蛋白下降  $\geq 2$  g/dL 或输血  $\geq 2$  单位、累及颅内/脊髓/眼部等关键部位的出血(BARC 3~5 型) [13]; 器官不良反应: 甲状腺相关异常: 甲亢: 游离三碘甲状腺原氨酸  $> 6.8$  pmol/L + 促甲状腺激素  $< 0.27$  mIU/L, 伴心悸、多汗、体重下降等症状; 甲减: 游离甲状腺素  $< 12$  pmol/L + 促甲状腺激素  $> 4.2$  mIU/L, 伴乏力、怕冷、体重增加等症状;

单纯促甲状腺激素波动：促甲状腺激素  $< 0.27$  mIU/L 或  $> 4.2$  mIU/L，但游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素在正常范围，无上述甲亢/甲减症状；肺部不良反应：胸部 CT 提示间质性肺炎(胸膜下磨玻璃影/网格影)或肺纤维化(蜂窝状改变)，伴咳嗽、活动后呼吸困难，肺功能检查提示第一秒用力呼气容积/用力肺活量下降  $\geq 10\%$ ，排除肺部感染、心力衰竭等其他病因；肝肾功能异常：ALT/AST  $> 2$  倍上限(肝功能异常)，eGFR  $< 60$  mL·min<sup>-1</sup>·1.73m<sup>-2</sup> (肾功能异常)。代谢相关指标(监测子组)：利伐沙班谷浓度、峰浓度(采用高效液相色谱法测定，最低检测限 0.05 μg/mL)。

有效性指标：空白期复发率：术后 3 个月内空白期复发患者占比；远期复发率：术后 3~6 个月远期复发患者占比(主要有效性指标)；房颤负荷：平均房颤负荷及房颤负荷  $> 5\%$  的患者比例。

## 2.5. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 与 Prism 9.0 软件进行数据分析。计量资料以“均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )”表示，组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以“例数(百分比) [n (%)]”表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验(样本量  $\geq 5$ )或 Fisher 精确检验(样本量  $< 5$ )；采用 Kaplan-Meier 法绘制出血事件及复发事件生存曲线，Log-rank 检验比较组间生存分布差异，计算风险比(HR)及 95% CI；多因素 Logistic 回归分析 CRNMB 的独立危险因素(纳入年龄、性别、AF 类型、HAS-BLED 评分、用药方案、高血压病史、糖尿病病史)。P  $< 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 临床基本资料

随机分组后，随访期间共失访 33 例，具体失访情况：A-R 组：联系方式失效 7 例，拒绝随访 4 例，异地失联 4 例；D-R 组：联系方式失效 8 例，拒绝随访 6 例，异地失联 4 例，所有失访均为客观失联或主观拒绝导致，无因严重不良反应、研究相关风险等因素导致的失访。两组完成随访患者(D-R 组 282 例、A-R 组 285 例)的基线临床特征(年龄、性别、房颤类型、合并疾病、风险评分、术前甲状腺功能及肺功能指标等)比较，差异均无统计学意义(P  $> 0.05$ )。代谢监测子组完成随访：A-R 组 76 例、D-R 组 74 例，子组基线资料与所在组总体比较无显著差异(P 均  $> 0.05$ ) (表 1)。

**Table 1.** Comparison of baseline clinical characteristics between the two patient groups and monitoring subgroups

**表 1.** 两组患者及监测子组基线临床特征比较

指标	A-R 组 (n = 285)	D-R 组 (n = 282)	A-R 子组 (n = 76)	D-R 子组 (n = 74)	P 值 (组间)	P 值 (子组 vs 总体)
年龄(岁)	61.2 $\pm$ 7.3	61.8 $\pm$ 7.8	60.9 $\pm$ 7.1	61.5 $\pm$ 7.5	0.41	0.78/0.69
男性[n (%)]	143 (50.2)	140 (49.6)	38 (50.0)	36 (48.6)	0.87	0.96/0.83
AF 类型[n (%)]					0.68	0.73/0.81
阵发性	168 (58.9)	173 (61.3)	45 (59.2)	46 (62.2)		
持续性	117 (41.1)	109 (38.7)	31 (40.8)	28 (37.8)		
左心房直径(mm)	40.1 $\pm$ 3.5	39.9 $\pm$ 3.2	39.8 $\pm$ 3.3	39.7 $\pm$ 3.1	0.72	0.65/0.71
左心室射血分数(%)	59.8 $\pm$ 4.1	59.5 $\pm$ 3.3	59.6 $\pm$ 3.9	59.3 $\pm$ 3.2	0.45	0.79/0.85
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 评分	1.89 $\pm$ 1.06	1.85 $\pm$ 1.09	1.85 $\pm$ 1.03	1.82 $\pm$ 1.05	0.71	0.82/0.77
HAS-BLED 评分	1.18 $\pm$ 1.07	1.15 $\pm$ 0.99	1.16 $\pm$ 1.02	1.13 $\pm$ 0.97	0.73	0.88/0.84

### 3.2. 两组消融特征比较

两组完成随访患者(D-R 组 282 例、A-R 组 285 例)的手术时长、消融时长、X 线曝光时长、同步直流电复律率及肺静脉即时隔离成功率比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 2)。

**Table 2.** Comparison of ablation characteristics between the two patient groups

**表 2.** 两组患者消融特征比较

指标	A-R 组(n = 285)	D-R 组(n = 282)	P 值
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$ )	122.8 $\pm$ 18.6	124.1 $\pm$ 17.9	0.45
消融时间(min, $\bar{x} \pm s$ )	35.3 $\pm$ 5.4	35.6 $\pm$ 5.9	0.76
X 线曝光时间(min, $\bar{x} \pm s$ )	4.6 $\pm$ 0.8	4.5 $\pm$ 0.7	0.42
同步直流电复律[n (%)]	67 (23.5)	70 (24.8)	0.74
肺静脉即时隔离成功率[n (%)]	285 (100)	282 (100)	-
术中轻微出血[n (%)]	41 (14.4)	38 (13.5)	0.80

### 3.3. 两组安全性比较

随访 3 个月, D-R 组 CRNMB 发生率与 A-R 组接近(6.7% vs. 4.9%), 两组均未发生大出血(表 3)。两组 CRNMB 均以轻度皮肤黏膜出血为主, D-R 组瘀斑(1.8%)、紫癜(1.4%)、鼻出血(1.1%)占比最高, A-R 组以瘀点(1.8%)、紫癜(1.4%)为主, 所有出血事件均通过局部压迫或短期暂停利伐沙班(1~3 天)缓解, 无需要强化医疗干预的严重出血事件。

**Table 3.** Comparison of bleeding events between the two patient groups [n (%)]

**表 3.** 两组患者出血事件比较[n (%)]

出血类型	A-R 组(n = 285)	D-R 组(n = 282)	P 值
CRNMB	14 (4.9)	19 (6.7)	0.48
瘀点(<2 mm)	5 (1.8)	7 (2.5)	0.56
紫癜(3~5 mm)	4 (1.4)	6 (2.1)	0.53
瘀斑(>5 mm)	3 (1.1)	4 (1.4)	0.76
小型皮下血肿( $\geq 3$ cm)	1 (0.3)	1 (0.4)	0.82
轻微消化道出血	0 (0)	0 (0)	-
鼻出血	1 (0.3)	1 (0.4)	0.82
假性动脉瘤	2 (0.7)	2 (0.7)	0.98
大出血	0 (0)	0 (0)	-

Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, 两组无 CRNMB 生存曲线高度重叠(图 1), Log-rank 检验提示组间差异无统计学意义( $P = 0.51$ ), D-R 组相对于 A-R 组的 HR = 1.39 (95% CI: 0.68~2.84), 进一步验证两组出血风险无显著差异。

多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、性别、AF 类型、用药方案(D-R 组 vs. A-R 组)、高血压病史、糖尿病病史均不是 CRNMB 的独立危险因素( $P$  均  $> 0.05$ ), 仅“HAS-BLED 评分  $\geq 2$  分”(OR = 1.93, 95% CI 1.04~3.58,  $P = 0.036$ )是 CRNMB 的唯一独立危险因素(表 4)。

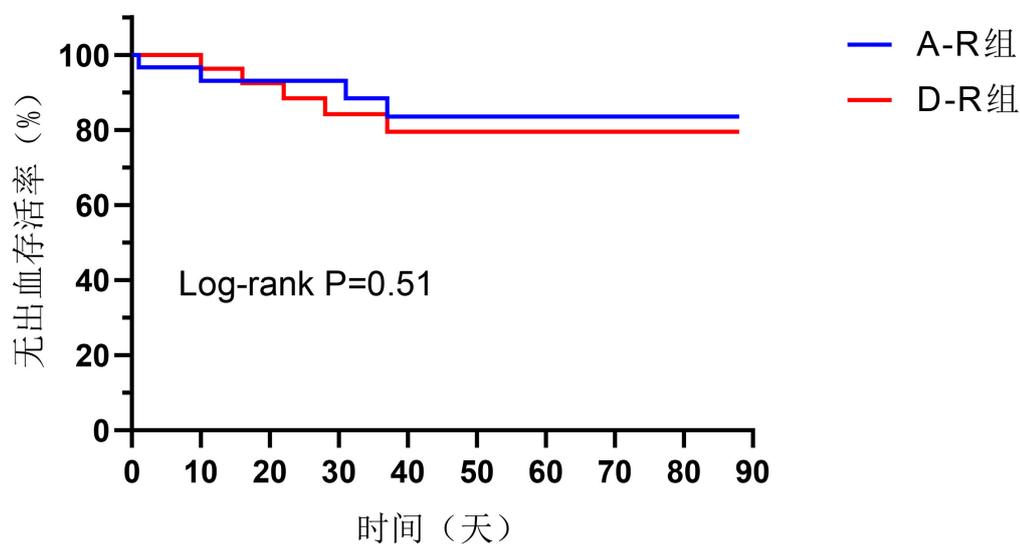


Figure 1. Kaplan-Meier survival analysis without CRNMB

图 1. Kaplan-Meier 生存分析无 CRNMB

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis of independent risk factors for CRNMB

表 4. CRNMB 独立危险因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	回归系数( $\beta$ )	标准误(SE)	比值比(OR)	95%置信区间(95% CI)	P 值
年龄( $\geq 65$ 岁 vs. $< 65$ 岁)	0.23	0.23	1.26	0.80~1.98	0.31
性别(男性 vs. 女性)	0.09	0.22	1.09	0.68~1.75	0.73
AF 类型(持续性 vs. 阵发性)	0.21	0.23	1.23	0.78~1.95	0.39
HAS-BLED 评分( $\geq 2$ 分 vs. $< 2$ 分)	0.66	0.29	1.93	1.04~3.58	0.036
用药方案(D-R 组 vs. A-R 组)	0.10	0.32	1.11	0.60~2.04	0.75
高血压病史(有或无)	0.16	0.23	1.17	0.76~1.81	0.48
糖尿病病史(有或无)	0.13	0.24	1.14	0.69~1.88	0.62

A-R 组甲状腺相关异常发生率显著高于 D-R 组(11.9% vs. 1.4%,  $P < 0.001$ ), 且以单纯促甲状腺激素波动为主(占比 70.6%), 甲亢、甲减发生率较低(表 5)。具体特征如下: A-R 组: 2 例甲亢均为轻度, 经甲巯咪唑治疗 4 周后甲状腺功能恢复正常, 重启胺碘酮小剂量(100 mg/次, 1 次/天)维持; 8 例甲减中 6 例经左甲状腺素治疗 6 周后促甲状腺激素达标, 2 例因患者拒绝长期服用左甲状腺素停药; 24 例单纯促甲状腺激素波动中 19 例呈一过性升高(促甲状腺激素 4.3~6.5 mIU/L), 5 例轻度降低(促甲状腺激素 0.15~0.25 mIU/L), 均未停药, 随访至 3 个月时 17 例自行恢复正常, 7 例仍呈轻度波动但无进展; D-R 组: 1 例甲减为轻度(促甲状腺激素 5.1 mIU/L), 经左甲状腺素治疗 4 周后恢复, 继续服用决奈达隆; 3 例单纯促甲状腺激素波动均为轻度升高(促甲状腺激素 4.4~5.0 mIU/L), 无明显症状, 随访至 3 个月时 2 例恢复正常, 1 例维持稳定。A-R 组肺部不良反应发生率高于 D-R 组(1.1% vs. 0%,  $P = 0.021$ ), 其中 2 例间质性肺炎患者经泼尼松(30 mg/次, 1 次/天)治疗 8 周后肺部磨玻璃影吸收, 肺功能恢复至术前水平; 1 例肺纤维化患者因病灶进展停用胺碘酮, 继续激素治疗后病情稳定; D-R 组无肺部不良反应病例。两组肝功能、肾功能异常发生率无显著差异, 且均为轻度异常, 经对症处理后恢复正常。

**Table 5.** Comparison of organ adverse reactions between the two patient groups [n (%)]**表 5.** 两组患者器官不良反应比较[n (%)]

不良反应类型	A-R 组(n = 285)	D-R 组(n = 282)	P 值
甲状腺相关异常	34 (11.9)	4 (1.4)	<0.001
甲亢	2 (0.7)	0 (0.0)	0.12
甲减	8 (2.8)	1 (0.4)	0.003
单纯促甲状腺激素波动	24 (8.4)	3 (1.1)	<0.001
肺部不良反应	3 (1.1)	0 (0.0)	0.021
间质性肺炎	2 (0.7)	0 (0.0)	0.048
肺纤维化	1 (0.3)	0 (0.0)	0.25
肝功能异常(ALT 升高)	11 (3.8)	7 (2.5)	0.18
肾功能异常(eGFR 下降)	2 (0.7)	1 (0.4)	0.72

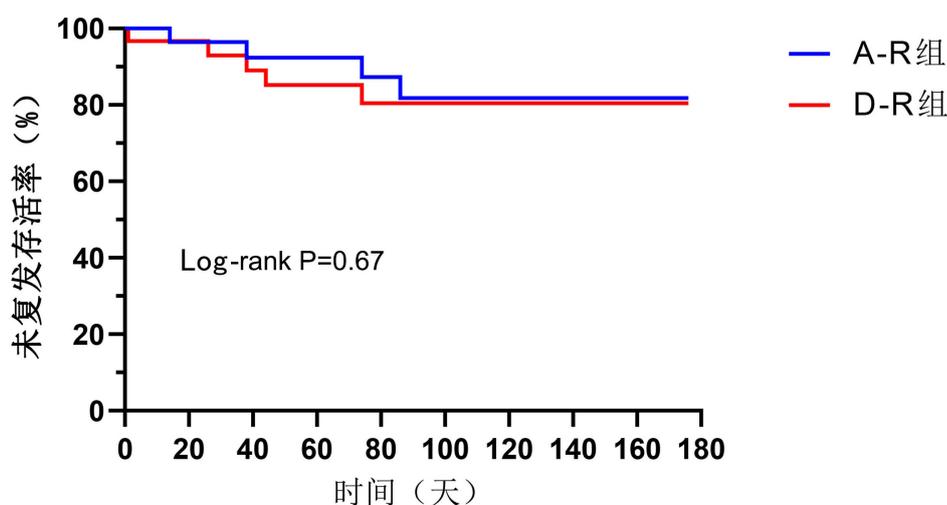
代谢指标(监测子组): A-R 子组与 D-R 子组利伐沙班谷浓度、峰浓度比较, 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 提示决奈达隆未显著影响利伐沙班的代谢过程(表 6)。

**Table 6.** Comparison of rivaroxaban plasma concentrations in the monitoring subgroup ( $\bar{x} \pm s$ )**表 6.** 监测子组利伐沙班血药浓度比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	A-R 子组(n = 76)	D-R 子组(n = 74)	P 值
谷浓度( $\mu\text{g/mL}$ )	$0.32 \pm 0.11$	$0.34 \pm 0.12$	0.35
峰浓度( $\mu\text{g/mL}$ )	$1.25 \pm 0.31$	$1.28 \pm 0.33$	0.57

### 3.4. 两组有效性比较

复发率: 随访 6 个月, 空白期复发率: D-R 组 23.4% (66/282) vs. A-R 组 22.1% (63/285), P = 0.71; 远期复发率(主要有效性指标): D-R 组 12.4% (35/282) vs. A-R 组 11.6% (33/285), P = 0.81。Kaplan-Meier 复发曲线显示, 两组空白期及远期复发风险无显著差异(Log-rank 检验 P = 0.67) (图 2)。

**Figure 2.** Kaplan-Meier survival analysis without atrial fibrillation recurrence**图 2.** Kaplan-Meier 生存分析无房颤复发

房颤负荷：D-R 组平均房颤负荷( $3.8 \pm 1.5$ )%，房颤负荷  $>5\%$  的患者占比 7.8% (22/282)；A-R 组平均房颤负荷( $3.6 \pm 1.4$ )%，房颤负荷  $>5\%$  的患者占比 7.0% (20/285)，两组比较差异均无统计学意义( $P = 0.39, 0.80$ ) (表 7)。

**Table 7.** Comparison of efficacy indicators between the two groups

**表 7.** 两组患者有效性指标比较

指标	A-R 组(n = 285)	D-R 组(n = 282)	P 值
空白期复发率[n (%)]	63 (22.1)	66 (23.4)	0.71
远期复发率[n (%)]	33 (11.6)	35 (12.4)	0.81
平均房颤负荷( $\bar{x} \pm s, \%$ )	$3.6 \pm 1.4$	$3.8 \pm 1.5$	0.39
房颤负荷 $> 5\%$ [n (%)]	20 (7.0)	22 (7.8)	0.80

## 4. 讨论

本研究为单中心前瞻性随机对照研究(初始纳入 600 例，完成随访 567 例)，曲线分析出血及复发事件时间分布、量化指标呈现有效性结果，结果显示：决奈达隆联合利伐沙班与胺碘酮联合利伐沙班在出血风险、分层复发率及房颤负荷方面无统计学差异，且机制层面未影响利伐沙班代谢(血药浓度无差异)，同时决奈达隆联合利伐沙班的甲状腺相关异常、肺毒性发生率显著更低，凸显其在器官安全性上的核心优势，为 CA 术后个体化用药提供了更全面的循证依据。

### 4.1. 出血风险一致性与代谢机制的佐证价值

D-R 组与 A-R 组 CRNMB 发生率接近(6.7% vs. 4.9%)，且无统计学差异( $P = 0.48$ )，Kaplan-Meier 生存曲线进一步验证了这一结论——两组无 CRNMB 生存曲线几乎重叠，Log-rank 检验  $P = 0.51$ ，HR = 1.39 (95% CI: 0.68~2.84)，95% CI 跨 1，提示两组出血事件的时间分布与发生风险均无差异。更重要的是，代谢监测子组数据显示，两组利伐沙班谷浓度、峰浓度无显著差异( $P$  均  $> 0.05$ )，从机制上直接证实决奈达隆未显著影响利伐沙班的代谢过程，打破了既往“决奈达隆可能因抑制 P-糖蛋白与 CYP3A4 升高利伐沙班浓度”的担忧，为安全性结论提供了坚实的生物学证据。这一结果可能与本研究中利伐沙班给药剂量的个体化调整(结合患者肾功能、体重优化以及根据 ROCKET AF 临床实验的日本亚组分析[14]：东亚人群使用 15 毫克避免了较高的出血风险但仍可保证和 20 毫克在预防栓塞方面相似的疗效)及严格的合并用药管控有关——避免联用阿司匹林、氯吡格雷等影响凝血的药物，减少了出血风险叠加。两组均无大出血发生，且多因素分析仅“HAS-BLED 评分  $\geq 2$  分”是 CRNMB 的独立危险因素，提示两种联合用药方案的出血安全性均良好，临床无需因出血风险偏向选择某一方案，可更聚焦于患者的器官功能基础状态。

### 4.2. 甲状腺与肺部安全性的显著优势：决奈达隆的核心价值

A-R 组甲状腺相关异常发生率 11.9%，其中单纯促甲状腺激素波动占 70.6%，而 D-R 组仅 1.4%，无甲亢病例，核心源于决奈达隆不含碘的分子结构优势，避免了碘对甲状腺轴的直接干扰，同时组织亲和力低，不影响甲状腺激素合成相关酶活性，为甲状腺功能敏感人群(如家族史、既往异常史)提供了更安全的选择。肺部不良反应方面，A-R 组发生率 1.1% (间质性肺炎 2 例、肺纤维化 1 例)，而 D-R 组无相关病例，体现了决奈达隆对肺组织无蓄积毒性的优势，尤其适合合并肺部基础病(慢性支气管炎、肺气肿)或需长期用药的患者，降低了不可逆肺损伤的风险。

### 4.3. 有效性分层评价的临床意义

本研究参考国际房颤消融共识,严格区分“空白期复发”与“近期复发”,并以术后 3~6 个月近期复发率作为主要有效性指标,同时补充房颤负荷分析,更全面地反映了节律控制效果。结果显示,两组空白期复发率(23.4% vs. 22.1%)、远期复发率(12.4% vs. 11.6%)均无显著差异,房颤负荷作为量化指标,两组平均负荷及高负荷(>5%)患者占比也无统计学差异,说明决奈达隆在不牺牲节律控制疗效的前提下,提供了更优的器官安全性,符合《2022 ESC 心房颤动管理指南》“优先选择安全性更优的抗心律失常药物”的核心原则,为胺碘酮禁忌或不耐受患者提供了可靠替代方案,也为临床用药决策提供了更灵活的选择空间。

### 4.4. 研究局限性

单中心设计:仅纳入烟台毓璜顶医院患者,地域选择偏倚可能影响结果外推性,需多中心研究验证;随访时间有限:未评估术后 1 年以上的长期甲状腺安全性与肺毒性(如胺碘酮迟发性肺纤维化、决奈达隆长期肝毒性),也未进行更长周期的出血与有效性生存分析;代谢监测样本量:仅每组抽取 80 例作为子组,虽基线与总体一致,但样本量相对较小,需扩大子组规模进一步验证;脱落病例影响:33 例脱落患者(失访为主)可能存在选择偏倚,需优化随访策略(如增加家庭访视、电子病历联动)减少失访率。

## 5. 结论

基于上述结果,临床可按以下原则个体化选择方案:(1) 优先选择决奈达隆联合利伐沙班:甲状腺功能敏感人群(家族史、既往异常史)、合并肺部基础病(慢性支气管炎、肺气肿)、需长期用药(>3 个月);(2) 灵活选择两种方案:短期用药(≤3 个月)、甲状腺功能稳定且无肺部疾病,结合患者出血风险分层(HAS-BLED 评分)综合判断;(3) 监测重点:D-R 组与 A-R 组均需关注出血症状(尤其 HAS-BLED 评分 ≥ 2 分患者),监测子组结果提示无需常规监测利伐沙班血药浓度;A-R 组需强化甲状腺功能(术后 1~2 个月)与肺功能(术后 6 个月 CT)监测,D-R 组常规随访即可。

本研究通过为非瓣膜性 AF 患者 CA 术后“节律控制 + 抗凝预防”联合用药提供了更直观的循证支持,有助于平衡疗效与安全性,优化临床用药决策。

## 基金项目

山东省医药卫生科技项目(NO. 202403010584)。

## 参考文献

- [1] Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., *et al.* (2022) 2022 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, **43**, 2852-2959.
- [2] Wazni, O., Marrouche, N.F., Martin, D.O., *et al.* (2005) Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **293**, 2634-2640.
- [3] Marrouche, N.F., Wazni, O., Chugh, A., *et al.* (2010) Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation: A Randomized Trial. *JAMA*, **303**, 333-340.
- [4] Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., *et al.* (2016) 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, **37**, 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- [5] Savelieva, I. and Camm, A.J. (2007) Dronedronarone: A New Antiarrhythmic Drug for the Management of Atrial Fibrillation. *Heart*, **93**, 1388-1395.
- [6] Camillo, C., Brignole, M., Bongiorni, M.G., *et al.* (2010) Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: Mechanisms,

- Predisposing Factors and Management. *Thyroid*, **20**, 493-506.
- [7] du Manoir, S., van Dijk, A., Kamp, O., *et al.* (2007) Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity: Clinical Presentation, Treatment and Outcome in 32 Patients. *Netherlands Journal of Medicine*, **65**, 359-364.
- [8] Giustozzi, M., Sorrentino, S., De Ponti, R., *et al.* (2018) Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants: Focus on Clinical Implications. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **74**, 1569-1583.
- [9] Connolly, S.J., Crijns, H.J., Hanff, E.A., *et al.* (2010) Dronedarone versus Amiodarone for the Treatment of Atrial Fibrillation or Flutter. *New England Journal of Medicine*, **362**, 1678-1687.
- [10] 王浩, 李学奇, 于波. 胺碘酮与决奈达隆治疗心房颤动的疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(8): 632-638.
- [11] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 心房颤动导管消融中国专家共识(2021) [J]. 中华心律失常学杂志, 2021, 25(4): 305-324.
- [12] Eikelboom, J.W., Connolly, S.J., Brueckmann, M., *et al.* (2010) Definition of Major Bleeding in Clinical Investigations of Antihemostatic Medicinal Products in Non-Surgical Patients. *Thrombosis Research*, **126**, e132-e135.
- [13] Tlo, H. (2019) Guidance for the Diagnosis and Treatment of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Thrombosis Haemostasis*, **119**, 1580-1606.
- [14] Hori, M., Matsumoto, M., Tanahashi, N., Momomura, S., Uchiyama, S., Goto, S., *et al.* (2012) Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients with Atrial Fibrillation: The J-ROCKET AF Study. *Circulation Journal*, **76**, 2104-2111. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-0454>