

## 心房颤动患者发生脑梗死的风险预测模型

向杰 张伟 马亚哲 黄从新

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室,湖北 武汉 430060)

**【摘要】目的** 通过病例对照研究来开发和内部验证心房颤动患者发生脑梗死的风险模型图。**方法** 收集 2019 年 6 月—12 月于武汉大学人民医院心内科住院治疗的 268 例心房颤动患者(其中 56 例有脑梗死病史)的临床资料,基于这些患者的 52 项临床数据开发一种预测模型。以 LASSO 回归模型用于优化脑梗死发生风险模型的特征选择。应用多变量 logistic 回归分析来建立预测模型,该模型结合了在 LASSO 回归模型中选择的特征,并使用 C 指数、校正图和决策曲线分析评估了预测模型的区别、校准和临床实用性,同时使用自举验证评估内部验证。**结果** 预测列线图中包含的预测变量包括血小板抑制剂、甘油三酯、直接胆红素、纤维蛋白、左房内径、抗凝剂、国际标准化比值、低密度脂蛋白、高血压、脑钠肽、高密度脂蛋白和射血分数。该模型显示出良好的辨别能力和良好的校准,其 C 指数为 0.778 765 2,在内部验证中仍可达到 0.718 117 5。决策曲线分析表明,在将脑梗死发生可能性阈值确定为 1% 的情况下进行干预时,脑梗死风险列线图对临床是有用的。**结论** 这种新颖的预测模型结合患者的基本临床数据,可以方便临床工作中对心房颤动患者发生脑梗死的风险预测,从而为患者制定更优的治疗方案。

**【关键词】** 心房颤动;脑梗死;风险预测模型;列线图

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.022

## Risk Prediction Model for Cerebral Infarction in Patients with Atrial Fibrillation

XIANG Jie, ZHANG Wei, MA Yazhe, HUANG Congxin

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; Cardiovascular Research Institute, Wuhan University; Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】Objective** To develop and internally validate a risk model for cerebral infarction in patients with atrial fibrillation. **Methods** Data of 268 patients with atrial fibrillation admitted to Department of Cardiology in Renmin Hospital of Wuhan University from June 2019 to December 2019 were collected, of whom 56 cases had cerebral infarction. A prediction model based on 52 clinical data of these patients was developed. LASSO regression model was used to optimize the feature selection of risk model for cerebral infarction and multivariate logistic regression analysis to build prediction model, which combined the feature selected in LASSO regression model. Differences between prediction models, the calibration and clinical practicality were evaluated by C index, correction chart and decision curve analysis. Meanwhile, internal verification was assessed with bootstrap verification. **Results** The predictive variables included in prediction nomogram consist of platelet inhibitors, triglyceride, direct bilirubin, fibrin, left atrium inner diameter, anticoagulant, international standardized ratio, low density lipoprotein, hypertension, brain natriuretic peptide, high density lipoprotein and left ventricular ejection fraction. The model showed a good discriminating and calibrating power with C index of 0.778 765 2, which could still reach 0.718 117 5 in internal verification. Results of decision curve analysis showed when interventions were carried out at 1% threshold of morbidity for cerebral infarction, it was clinically useful to utilize risk histogram of cerebral infarction. **Conclusion** This novel prediction model integrating basic clinical data of patients facilitates risk predictions for cerebral infarction in patients with atrial fibrillation, which may help to formulate better therapeutic plans for patients.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Cerebral infarction; Risk prediction model; Nomogram

心房颤动(atrial fibrillation, Af)是临床上最常见的心律失常类型之一,其流行病学为一般人口的 1%~2%<sup>[1]</sup>。脑梗死又称缺血性卒中,是指脑部供血不足或供血中断导致的脑部组织缺血缺氧性坏死,依据其发病机制的不同可分为脑血栓形成、脑栓塞和腔隙性脑梗死等主要类

型。Af 患者具有高风险的卒中、心力衰竭和死亡的发生,其中卒中风险增加 5 倍以上<sup>[2]</sup>,所有缺血性卒中的 20%~30% 与 Af 直接相关<sup>[3]</sup>。Af 相关的卒中会增加卒中的严重程度、永久性残疾以及短期和长期死亡率的风险,并且在 1 年内,与无 Af 的患者相比, Af 相关的卒中患者的死

亡风险是卒中的 2 倍,卒中复发的风险是 3 倍<sup>[4]</sup>。Af 患者临床上最明显、最严重的血栓栓塞事件是缺血性卒中<sup>[5]</sup>,而与栓塞相关的死亡中,约 80% 来自 Af 相关的卒中,20% 来自 Af 相关的四肢和内脏动脉血栓栓塞<sup>[6]</sup>。鉴于与 Af 相关的卒中风险较高,因此在治疗 Af 患者的综合方法中必须包括准确的卒中风险分层。在 Af 患者管理中,风险评估是非常重要的因素,正确认识和评估个体危险因素在指导 Af 等复杂疾病患者的治疗中至关重要。目前已有约 15 种风险评分基于临床、电学、生物学和遗传标志物等多种因素来预测 Af 的卒中风险分层<sup>[7]</sup>。

本研究的目的是通过临床数据为 Af 患者开发一个有效且简单的预测工具,以评估 Af 患者在开始治疗时发生脑梗死的风险。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

收集 2019 年 6 月—2019 年 12 月于武汉大学人民医院心内科住院治疗,年龄为 53 ~ 76 岁,平均(61.24 ± 5.36)岁的 268 例 Af 患者(其中 133 例为阵发性 Af 患者,131 例为持续性 Af 患者,4 例为永久性 Af 患者,56 例 Af 患者发生过脑梗死)的临床资料。所有纳入的 Af 患者的诊断均符合《心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018》<sup>[8]</sup>中的诊断标准,其中 56 例 Af 患者发生脑梗死的诊断均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[9]</sup>的诊断标准。排除标准:(1)患有严重瓣膜性心脏病、心力衰竭、恶性心律失常和先天性心脏病等严重心脏疾患的患者;(2)患有甲状腺功能障碍、严重肝肾功能不全、结缔组织疾病和自身免疫性疾病的患者;(3)休克、近期感染、近期有过手术或外伤、死亡的患者。

### 1.2 临床数据收集

收集纳入患者入院时的资料包括一般情况,服药史(钙拮抗剂、β 受体阻滞剂、洋地黄类、他汀类药物和血小板抑制剂等),既往病史(高血压、冠心病和糖尿病

等),入院 24 h 血生化、血常规和心脏彩超等影像检查。

### 1.3 统计分析

所有纳入患者的数据均以计数(%)表示,使用 R 软件(版本 3.6.3, <https://www.R-project.org>)进行统计分析。

使用适合于减少高维数据的 LASSO(least absolute shrinkage and selection operator)方法,从 Af 患者中选择风险因素的最佳预测特征,选择 LASSO 回归模型中具有非零系数的特征。然后,通过纳入 LASSO 回归模型中选择的特征,使用多变量 logistic 回归分析来构建预测模型。这些特征被视为具有 95% CI 的比值比(OR)和 P 值。统计显著性水平包括两个方面,一方面是以  $P < 0.05$  的统计学变量包括在模型中,另一方面是在临床工作中认为与 Af 及脑梗死疾病和治疗特征相关的重要变量包括在内。通过使用队列研究,将所有潜在的预测因素应用于开发脑梗死发生风险的预测模型<sup>[10]</sup>。

本研究中通过绘制标定曲线以评估脑梗死发生风险列线图的标定,但显著的检验统计量表明该模型无法完美校准<sup>[11]</sup>。为了量化脑梗死发生风险列线图的辨别性能,对 Harrell 的 C 指数进行了测量,对脑梗死发生风险列线图进行引导验证(1 000 次引导重采样)以计算相对校正的 C 指数<sup>[12]</sup>。然后,通过对 Af 患者队列中不同阈值概率下的净获益进行定量分析以及决策曲线分析,以确定脑梗死发生风险列线图的临床实用性。通过从真实阳性患者的比例中减去所有假阳性患者的比例,并权衡上述干预措施的相对危害与不必要干预措施的负面影响,来计算净获益<sup>[13]</sup>。

## 2 研究结果

### 2.1 研究对象特征

共 268 例 Af 患者纳入研究,其中 133 例阵发性 Af 患者,131 例持续性 Af 患者,4 例永久性 Af 患者,Af 患者中有 56 例曾经或现患脑梗死。表 1 给出了两组患者的所有数据对比。

表 1 Af 脑梗死与 Af 非脑梗死人口统计学和临床特征之间的差异

纳入资料	脑梗死( $n=56$ , %)	非脑梗死( $n=212$ , %)	总计( $n=268$ , %)	T 值/P 值
性别				0.184
男	24(42.86)	112(52.83)	136(50.75)	
女	32(57.14)	100(47.17)	132(49.25)	
冠心病				0.135
有	19(33.93)	51(24.06)	70(26.12)	
无	37(66.07)	161(75.94)	198(73.88)	
高血压				0.109
有	35(62.50)	107(50.47)	142(52.99)	
无	21(37.50)	105(49.53)	126(47.01)	
收缩压(mm Hg)				0.661
<90 或 >120	32(57.14)	128(60.38)	160(59.70)	
90~120	24(42.86)	84(39.62)	108(40.30)	

续表

纳入资料	脑梗死( $n=56, \%$ )	非脑梗死( $n=212, \%$ )	总计( $n=268, \%$ )	$T$ 值/ $P$ 值
舒张压(mm Hg)				0.509
<60 或>80	20(35.71)	86(40.57)	106(39.55)	
60~80	36(64.29)	126(59.43)	162(60.45)	
心率(次/min)				0.680
<60 或>100	12(21.43)	51(24.06)	63(23.51)	
60~100	44(78.57)	161(75.94)	205(76.49)	
糖尿病				0.507
有	9(16.07)	27(12.74)	36(13.43)	
无	47(83.93)	185(87.26)	232(86.57)	
心功能分级(NYHA)				0.921
0~1 级	40(71.43)	150(70.75)	190(70.90)	
2~5 级	16(28.57)	62(29.25)	78(29.10)	
支架植入数(个)				0.468
无	52(92.86)	202(95.28)	254(94.78)	
$\geq 1$	4(7.14)	10(4.72)	14(5.22)	
既往病史数(个)				0.114
0~1	50(89.29)	170(80.19)	220(82.09)	
$\geq 2$	6(10.71)	42(9.81)	48(7.91)	
吸烟史				0.991
有	10(17.86)	38(17.92)	48(17.91)	
无	46(82.14)	174(82.08)	220(82.09)	
钙拮抗剂				0.350
有	20(35.71)	62(29.25)	82(30.60)	
无	36(64.29)	150(70.75)	186(69.40)	
$\beta$ 受体阻滞剂				0.168
有	33(58.93)	103(48.58)	136(50.75)	
无	23(41.07)	109(51.42)	132(49.25)	
洋地黄类药物				0.648
有	3(5.36)	15(7.08)	18(6.72)	
无	53(94.65)	197(92.92)	250(93.28)	
血管紧张素转化酶抑制剂/ 血管紧张素 II 受体阻滞剂				0.623
有	18(32.14)	61(28.77)	79(29.48)	
无	38(67.86)	151(71.23)	189(70.52)	
他汀类药物				0.051
有	39(69.64)	117(55.19)	156(58.21)	
无	17(30.36)	95(44.81)	112(41.79)	
血小板抑制剂				0.004
有	21(37.50)	37(17.45)	58(21.64)	
无	35(62.50)	175(82.56)	210(78.36)	
抗凝剂				0.670
有	29(51.79)	103(48.58)	132(49.25)	
无	27(48.21)	109(51.42)	136(50.75)	
利尿剂				0.447
有	14(25.00)	64(30.19)	78(29.10)	
无	42(75.00)	148(69.81)	190(70.90)	

续表

纳入资料	脑梗死 (n=56, %)	非脑梗死 (n=212, %)	总计 (n=268, %)	T 值/P 值
红细胞计数 ( $10^{12}/L$ )				0.515
3.5 ~ 5.5	47 (83.93)	185 (87.26)	232 (86.58)	
<3.5 或 >5.5	9 (6.07)	27 (12.74)	36 (13.42)	
白细胞计数 ( $10^9/L$ )				0.855
4 ~ 10	45 (80.36)	168 (79.25)	213 (79.48)	
<4 或 >10	11 (19.64)	44 (20.75)	55 (20.52)	
血红蛋白 (g/L)				0.808
110 ~ 160	43 (76.79)	166 (78.30)	209 (77.98)	
<110 或 >160	13 (23.21)	46 (21.70)	59 (22.01)	
血小板计数 ( $10^9/L$ )				0.077
100 ~ 300	52 (92.86)	177 (83.49)	229 (85.45)	
<100 或 >300	4 (7.14)	35 (16.51)	39 (14.55)	
血小板分布宽度				0.567
10 ~ 17	49 (87.50)	179 (84.43)	228 (85.07)	
<10 或 >17	7 (12.50)	33 (15.57)	40 (14.93)	
血清淀粉样蛋白 (mg/L)				0.895
<10	45 (80.36)	172 (81.13)	227 (84.70)	
$\geq 10$	11 (19.64)	40 (18.87)	41 (15.30)	
C 反应蛋白 (mg/L)				0.417
0 ~ 5	39 (69.64)	159 (75.00)	198 (73.88)	
>5	17 (30.36)	53 (25.00)	70 (26.12)	
脑钠肽 (pg/mL)				0.248
0 ~ 500	19 (33.93)	90 (42.45)	109 (40.67)	
>500	37 (66.03)	122 (57.55)	159 (59.33)	
肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )				0.955
53 ~ 133	41 (73.21)	156 (73.58)	197 (73.51)	
<53 或 >133	15 (26.79)	56 (26.42)	71 (26.49)	
纤维蛋白原 (g/L)				0.526
2 ~ 4	47 (83.93)	170 (80.19)	217 (80.97)	
<2 或 >4	9 (16.07)	42 (19.81)	51 (19.03)	
活化部分凝血活酶时间 (s)				0.880
25 ~ 40	48 (85.71)	180 (84.91)	228 (85.07)	
<25 或 >40	8 (14.29)	32 (15.09)	40 (14.93)	
凝血酶原时间-国际标准化比值				0.746
0.8 ~ 1.2	40 (71.43)	156 (73.58)	196 (73.13)	
>1.2	16 (28.57)	56 (26.42)	72 (26.87)	
凝血酶原时间 (s)				0.645
11 ~ 13	37 (66.07)	133 (62.74)	170 (63.43)	
<11 或 >13	19 (33.93)	79 (37.26)	98 (36.57)	
凝血酶时间 (s)				0.544
16 ~ 19	42 (75.00)	167 (78.77)	209 (77.98)	
<16 或 >19	14 (25.00)	45 (21.23)	59 (22.02)	
D-二聚体 (mg/L)				0.246
<0.5	29 (51.79)	128 (60.38)	157 (58.58)	
$\geq 0.5$	27 (48.21)	84 (39.62)	111 (41.42)	

续表

纳入资料	脑梗死 (n=56, %)	非脑梗死 (n=212, %)	总计 (n=268, %)	T 值/P 值
总胆固醇 (mmol/L)				0.458
<5.69	54 (96.43)	199 (93.87)	253 (94.40)	
≥5.69	2 (3.57)	13 (6.13)	15 (5.60)	
甘油三酯 (mmol/L)				0.002
<1.7	51 (91.07)	156 (73.58)	207 (77.24)	
≥1.7	5 (8.93)	56 (26.42)	61 (22.76)	
高密度脂蛋白 (mmol/L)				0.452
>1	33 (58.93)	113 (53.30)	147 (54.85)	
≤1	23 (41.07)	99 (46.70)	121 (45.15)	
载脂蛋白 (a) (mg/L)				0.767
10 ~ 300	45 (80.36)	174 (82.08)	219 (81.72)	
>300	11 (19.64)	38 (17.92)	49 (18.28)	
低密度脂蛋白 (mmol/L)				0.527
<3.12	52 (92.86)	191 (90.09)	243 (90.67)	
≥3.12	4 (7.14)	21 (9.91)	25 (9.33)	
白蛋白 (g/dL)				0.100
35 ~ 55	43 (76.79)	182 (85.85)	225 (83.96)	
<35 或 >55	13 (23.21)	30 (14.15)	43 (16.04)	
总蛋白 (g/L)				0.218
60 ~ 80	38 (67.86)	161 (75.94)	199 (74.25)	
<60 或 >80	18 (32.14)	51 (24.06)	69 (25.75)	
预估肾小球滤过率 [mL/(min · 1.73 m <sup>2</sup> )]				0.335
≥90	25 (44.64)	110 (51.89)	135 (50.37)	
<90	31 (55.36)	102 (48.11)	133 (49.63)	
谷丙转氨酶 (μ/L)				0.375
<40	46 (82.14)	184 (86.79)	230 (85.82)	
≥40	10 (17.86)	28 (13.21)	38 (14.18)	
谷草转氨酶 (μ/L)				0.155
<40	47 (83.93)	192 (90.57)	239 (89.18)	
≥40	9 (16.07)	20 (9.43)	29 (10.82)	
直接胆红素 (μmol/L)				0.005
<6.8	48 (85.71)	160 (75.47)	208 (77.61)	
≥6.8	8 (14.29)	52 (24.53)	60 (22.39)	
总胆红素 (μmol/L)				0.628
1.71 ~ 22	48 (85.71)	176 (83.02)	224 (83.58)	
<1.71 或 >22	8 (14.28)	36 (16.98)	44 (16.42)	
纤维蛋白 (mg/L)				0.035
190 ~ 280	27 (48.21)	139 (65.57)	166 (61.94)	
<190 或 >280	29 (51.79)	73 (34.43)	102 (38.06)	
尿酸 (μmol/L)				0.861
<360	29 (51.79)	107 (50.47)	136 (50.75)	
≥360	27 (48.21)	105 (49.53)	132 (49.25)	
左房内径 (mm)				0.080
25 ~ 35	11 (19.64)	75 (35.38)	86 (32.09)	
<25 或 >35	45 (80.36)	137 (64.62)	182 (67.91)	

纳入资料	脑梗死 ( $n=56, \%$ )	非脑梗死 ( $n=212, \%$ )	总计 ( $n=268, \%$ )	$T$ 值/ $P$ 值
右房内径 (mm)				0.182
26 ~ 42	33 (58.93)	145 (68.40)	178 (66.42)	
<26 或 >42	23 (41.07)	67 (31.60)	90 (33.58)	
射血分数 (%)				0.573
50 ~ 80	48 (85.71)	175 (82.55)	223 (83.21)	
<50	8 (14.29)	37 (17.45)	45 (16.79)	

注: 1 mm Hg=0.133 3 kPa。

## 2.2 特征选择

LASSO 模型中的最佳参数 ( $\lambda$ ) 选择通过最小标准使用五重交叉验证。绘制了部分似然偏差 (二项式偏差) 曲线对  $\log(\lambda)$ , 通过使用最小标准和最小标准的 1 标准误 (1-标准误标准) 以最佳值绘制虚线垂直线。在所纳入的 268 例 Af 患者的临床资料中, 利用 LASSO 系数分布图的 52 个特征, 产生了针对  $\log(\lambda)$  序列的系数分布图。使用五重交叉验证选定的值绘制垂直线, 其中最佳  $\lambda$  导致 5 个特征具有非零系数, 如图 1(A、B); 这些筛选出来的 5 个特征包括血小板抑制剂、甘油三酯、直接胆红素、纤维蛋白和左房内径, 如表 2。

表 2 Af 患者发生脑梗死的预测因素

截距与变量	$\beta$	OR (95% CI)	$P$ 值
截距	-2.793 2	0.061 (0.020 ~ 0.161)	<0.001
血小板抑制剂	1.144 5	3.141 (1.449 ~ 6.881)	0.003 78
甘油三酯	-1.678 4	0.187 (0.057 ~ 0.508)	0.002 29
直接胆红素	-1.339 7	0.262 (0.098 ~ 0.635)	0.004 75
纤维蛋白	0.729 8	2.075 (1.054 ~ 4.124)	0.035 29
左房内径	0.744 0	2.105 (0.937 ~ 5.026)	0.080 46

## 2.3 个性化预测模型的构建

表 2 显示了筛选出的 5 个预测因素之间的逻辑回归分析结果, 构建了包含以上 5 个独立预测变量的模型, 另外根据临床工作经验加入了抗凝剂、凝血酶原时间-国际标准化比值、低密度脂蛋白、高血压、脑钠肽、高密度脂蛋白和射血分数等重要指标, 一共为 11 个变量, 并显示为列线图 (图 2)。

## 2.4 脑梗死发生风险列线图

在纳入的患者中, 用于预测 Af 患者发生脑梗死风险的风险列线图的校准曲线显示出了较好的一致性 (图 3)。该队列的预测列线图的 C 指数为 0.778 765 2 (图 4), 通过自举验证确认为 0.718 117 5, 这表明该模型具有良好的辨识度。在脑梗死发生风险列线图中, 其展现了良好的预测能力。

## 2.5 临床应用

脑梗死发生风险列线图的决策曲线分析如图 5 所示。决策曲线表明, 如果患者和医生的阈值概率分别为 >1% 和 <46% 时, 则使用此脑梗死发生风险列线图预测脑梗死发生风险将会给患者带来更多的益处。在此范围内, 基于脑梗死发生风险列线图, 净收益可与多个重叠相比较。

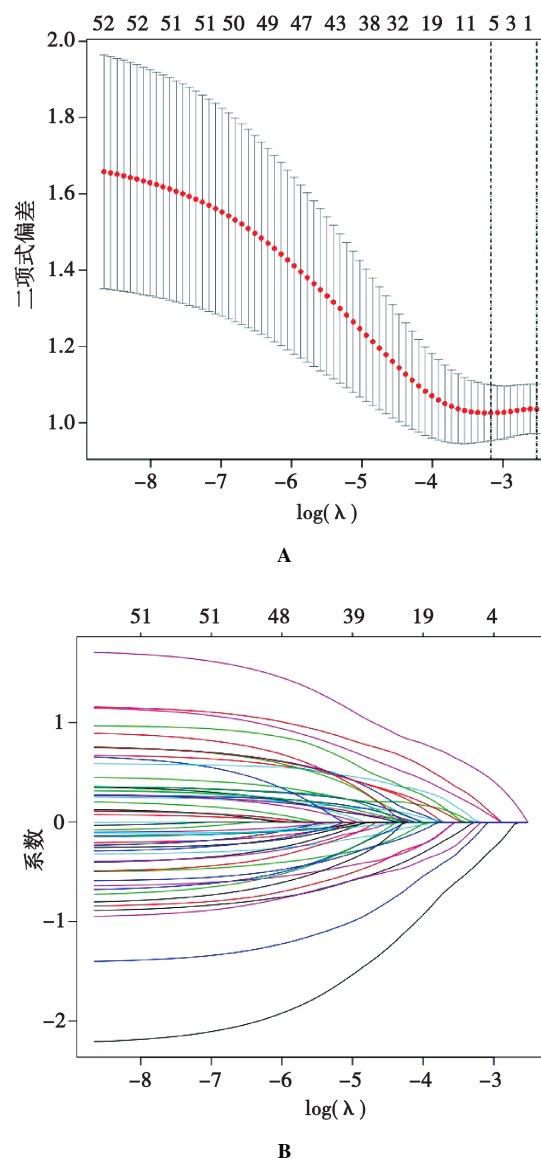


图 1 使用 LASSO 二元 Logistic 回归模型进行临床特征选择

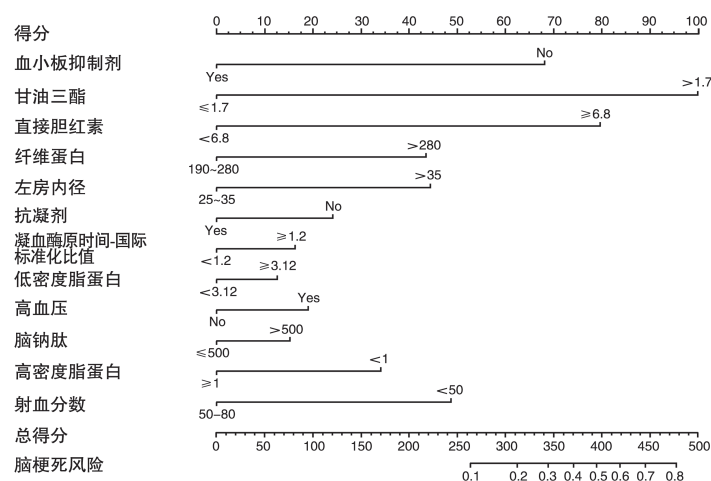
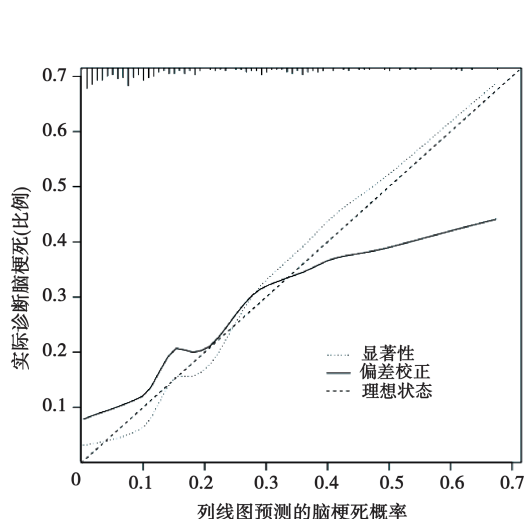


图2 脑梗死发生风险列线图



注: x 轴代表预测的脑梗死发生的风险, y 轴代表实际诊断出发生的脑梗死, 而对角虚线表示理想模型的理想预测。实线表示列线图的性能, 其中更接近于对角点虚线表示更好的预测。

图3 脑梗死发生风险预测列线图的校正曲线

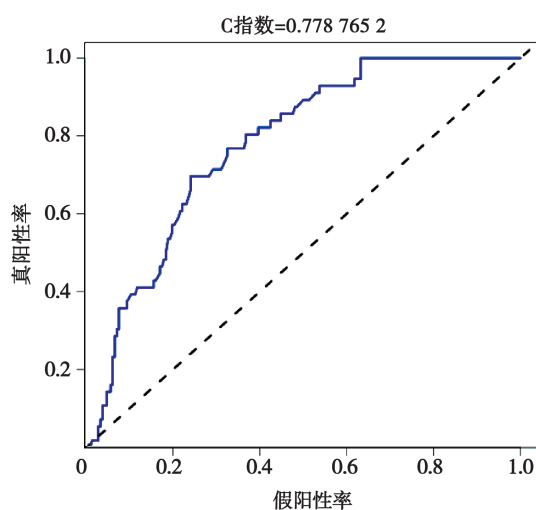
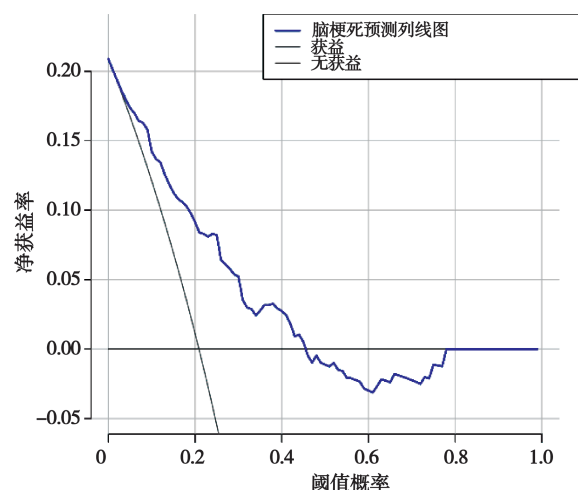


图4 预测列线图 C 指数



注: y 轴代表净收益, 蓝线表示脑梗死发生风险列线图。灰线表示所有 Af 患者均发生脑梗死的假设; 黑线则表示没有 Af 患者发生脑梗死。

图5 脑梗死发生风险列线图的决策曲线分析

### 3 讨论

Af 与脑梗死息息相关, 目前流行病学逻辑分析提出了关于 Af 与脑梗死的三种解释: (1) Af 导致脑梗死; (2) 脑梗死导致 Af; (3) Af 与其他相关因素共同作用导致脑梗死<sup>[14]</sup>。Af 与其他导致脑梗死的因素如年龄、性别、高血压、糖尿病、瓣膜性心脏病、心力衰竭和冠心病等相关, 所以 Af 患者脑梗死的发生机制更加复杂。一旦发生 Af, 心脏的不规则搏动会引起收缩功能障碍和血液瘀滞, 这进一步增加了血栓栓塞的风险, 约 1/3 的脑梗死(卒中)是由 Af 引起的, 由于血栓栓塞的原因, 这些脑梗死往往比其他病因引起的脑梗死更加严重<sup>[15]</sup>。然而, Af 的发生常常没有或只有很少的症状出现, 因此常常无法诊断或仅在发生卒中或心力衰竭等并发症时被诊断<sup>[16]</sup>, 脑梗死一旦发生, 其致死率和致残率会给患者带来不可挽回的损失, 所以在 Af 患者中应加强预防策略, 以最大程度降低 Af 患者发生脑

梗死的风险。

目前,列线图已被广泛应用于肿瘤和医学的预后分析,而列线图则依赖于友好的数字界面、更高的准确性和更容易理解的预后,以帮助筛选出更好的临床决策<sup>[17]</sup>。在这项研究中,本团队开发并验证了一种新颖而简单的列线图模型应用于 Af 患者发生脑梗死的风险预测管理。该列线图使用 5 个容易获得的变量(另外根据临床相关性增加 7 个变量)就可以预测 Af 患者发生脑梗死的风险。将患者临床资料的危险因素纳入一个易于使用的列线图,有助于 Af 患者发生脑梗死的个体化预测。本研究为 Af 患者发生脑梗死提供了一个相对准确的预测工具,而队列中的内部验证则显示出了良好的辨别力和校准能力,特别是在区间验证中的高 C 指数表明列线图可以被推广应用<sup>[17]</sup>。在 Af 患者危险因素分析中,血小板抑制剂、甘油三酯、直接胆红素、纤维蛋白及左房内径与脑梗死的发生相关。列线图显示,血小板抑制剂、甘油三酯、直接胆红素、纤维蛋白及左房内径可能是决定 Af 患者发生脑梗死风险的关键个体因素。血小板抑制剂在治疗和预防心脑血管疾病方面应用较广,其中阿司匹林和氯吡格雷应用于脑卒中治疗及心脑血管疾病一级和二级预防中。研究表明,抗血小板治疗可降低缺血性脑卒中的复发率,而阿司匹林是缺血性脑卒中预防及治疗中不可或缺的药物<sup>[18]</sup>。本研究显示,与使用血小板抑制剂的 Af 患者相比较,未使用该药物发生脑梗死的风险明显高于使用血小板抑制剂的 Af 患者。Af 的发生与众多因素相关,左心房扩大是 Af 的独立危险因素之一<sup>[19]</sup>,血脂异常与 Af 的发生也存在着一定的相关性<sup>[20]</sup>,而 Af 的存在使得卒中风险增加 5 倍以上<sup>[3]</sup>。本模型表明,甘油三酯、直接胆红素、纤维蛋白及左房内径异常与 Af 患者具有较高的脑梗死发生风险有关。现有的临床预测方案的核心是与 Af 患者卒中独立且持续相关的 4 种关键因素:既往卒中、高血压、高龄( $\geq 75$  岁)和糖尿病<sup>[21]</sup>。在一项现有的 12 种非瓣膜性 Af 患者卒中风险分层方案比较中得出,其中 7 个方案直接基于事件发生率分析,而 5 个则来自专家共识,4 个方案考虑了患者部分临床特征<sup>[22]</sup>。在已发表的对 Af 患者卒中风险进行分层的方案之间,存在重大的临床相关差异,尚无统一标准。因此,需要更多的研究来统一标准,避免在临床工作中造成困扰。相比既往预测模型,本研究预测模型优势在于完全基于 Af 患者的临床资料,因此该模型可能更加适用于临床。当然本研究存在着一些局限:(1)临床预测的原则是在其一般临床应用之前应进行独立测试<sup>[23]</sup>,

本研究预测模型未进行独立的测试;(2)由于数据有限且缺乏外部验证,因此结果可能会存在偏差;(3)本研究的较大缺陷是 Af 脑梗死患者纳入较少,未系统地记录脑梗死相关资料。因此,需要进一步的多中心、前瞻性的研究来进一步探索验证列线图的可信性、稳定性及可推广性。

#### 4 结论

这项研究开发了一个新的列线图,具有相对较好的准确性,根据常规收集的数据,在 Af 患者开始治疗时以帮助临床医生预测 Af 患者发生脑梗死的风险。通过对个人风险的预估,临床医生和患者可以采取更加合理的医疗干预措施和良好生活习惯。

#### 参考文献

- [1] Malladi V, Naeini PS, Razavi M, et al. Endovascular ablation of atrial fibrillation [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(6): 1513-1519.
- [2] 李延广, 时向民, 林琨, 等. 心房颤动血栓形成机制研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(6): 691-695.
- [3] Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 520-526.
- [4] Safavi-Naeini P, Razavi M, Saeed M, et al. A review of the LARIAT suture delivery device for left atrial appendage closure [J]. *J Tehran Heart Cent*, 2015, 10(2): 69-73.
- [5] Sharma M, Khalighi K. Non-pharmacologic approach to prevent embolization in patients with atrial fibrillation in whom anticoagulation is contraindicated [J]. *Clin Pract*, 2017, 7(1): 898.
- [6] Menke J, Luthje L, Kastrup A, et al. Thromboembolism in atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(4): 502-510.
- [7] Ding WY, Harrison S, Gupta D, et al. Stroke and bleeding risk assessments in patients with atrial fibrillation: concepts and controversies [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 54.
- [8] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(4): 315-368.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8): 1364-1370.
- [11] Kramer AA, Zimmerman JE. Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: The Hosmer-Lemeshow test revisited [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(9): 2052-2056.
- [12] Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation [J]. *Stat Med*, 2004, 23(13): 2109-2123.
- [13] Huang YQ, Liang CH, He L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2157-2164.
- [14] Kamel H, Okin PM, Elkind MS, et al. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model [J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 895-900.
- [15] Hahne K, Monnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12: 65-74.
- [16] Samol A, Masin M, Gellner R, et al. Prevalence of unknown atrial fibrillation in patients with risk factors [J]. *Europace*, 2013, 15(5): 657-662.



- [17] Wei L, Champman S, Li X, et al. Beliefs about medicines and non-adherence in patients with stroke, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis; a cross-sectional study in China[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(10): e17293.
- [18] Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 suppl): e601S-e636S.
- [19] Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults[J]. *Circulation*, 1997, 96(7): 2455-2461.
- [20] Adabag AS, Nelson DB, Bloomfield HE. Effects of statin therapy on preventing atrial fibrillation in coronary disease and heart failure[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(6): 1140-1145.
- [21] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation; a systematic review[J]. *Neurology*, 2007, 69(6): 546-554.
- [22] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2008, 39(6): 1901-1910.
- [23] Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? [J]. *Stat Med*, 2000, 19(4): 453-473.

收稿日期: 2020-07-14

(上接第 1314 页)

- [3] Wang JG, Fang W, Yang MF, et al. Septal and anterior reverse mismatch of myocardial perfusion and metabolism in patients with coronary artery disease and left bundle branch block[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2015, 94(20): e772.
- [4] Eriksson P, Wilhelmsen L, Rosengren A. Bundle-branch block in middle-aged men: risk of complications and death over 28 years. The primary prevention study in Göteborg, Sweden[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(21): 2300-2306.
- [5] Masci PG, Marinelli M, Piacenti M, et al. Myocardial structural, perfusion, and metabolic correlates of left bundle branch block mechanical derangement in patients with dilated cardiomyopathy: a tagged cardiac magnetic resonance and positron emission tomography study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(4): 482-490.
- [6] Nowak B, Sinha AM, Schaefer WM, et al. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(9): 1523-1528.
- [7] Li Z, Dahlöf B, Okin PM, et al. Left bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy; the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(6): 1244-1249.
- [8] Abrol R, Trost JC, Nguyen K, et al. Predictors of coronary artery disease in patients with left bundle branch block undergoing coronary angiography[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(10): 1307-1310.
- [9] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology(ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association(HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [10] 赵磊, 张鹏飞, 张鹏翔, 等. 血浆 B 型脑钠肽在不同病因及类型心力衰竭中的变化及意义[J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(12): 1079-1082.
- [11] Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(1): 55-60.
- [12] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(6): 209-220.
- [13] Bavelaar-Croon CD, Wahba FF, van Hecke MV, et al. Perfusion and functional abnormalities outside the septal region in patients with left bundle branch block assessed with gated SPECT[J]. *Q J Nucl Med*, 2001, 45(1): 108-114.
- [14] Badano LP, Gaddi O, Peraldo C, et al. Left ventricular electro-mechanical delay in patients with heart failure and normal QRS duration and in patients with right and left bundle branch block[J]. *Europace*, 2007, 9: 41-47.
- [15] Devkota A, Bakhit A, Dufresne A, et al. Arrhythmias and electrocardiographic changes in systolic heart failure[J]. *N Am J Med Sci*, 2016, 8(4): 171-174.
- [16] Vrtovec B, Knezevic I, Poglajen G, et al. Relation of B-type natriuretic peptide level in heart failure to sudden cardiac death in patients with and without QT interval prolongation[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 116(6): 886-890.
- [17] Richards AM, Frampton CM. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide: universal marker of cardiovascular risk? [J]. *Circulation*, 2005, 112(1): 9-11.
- [18] Brisco MA, Zile MR, Ter Maaten JM, et al. The risk of death associated with proteinuria in heart failure is restricted to patients with an elevated blood urea nitrogen to creatinine ration[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215: 521-526.
- [19] Kajimoto K, Minami Y, Sato N, et al. Serum sodium concentration, blood urea nitrogen, and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 195-201.

收稿日期: 2020-07-31