

预测阵发性心房颤动患者射频导管消融术后早期复发风险的列线图模型的构建

周晓娟^{1,2} 徐健² 张理想² 詹玲² 赵梅¹

(1. 安徽医科大学护理学院, 安徽 合肥 230022; 2. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院), 安徽 合肥 230036)

【摘要】目的 构建阵发性心房颤动(PAF)患者射频导管消融术后早期复发风险的预测模型。**方法** 纳入 266 例首次行导管消融术的 PAF 患者, 回顾性分析患者术后早期复发的风险因素, 并构建列线图模型。**结果** 多因素逻辑回归分析结果提示, 左房前后径、心电图 f 波类型、病程、超敏 C 反应蛋白、年龄、血浆 N 末端脑钠肽前体是 PAF 患者术后早期复发的独立风险因素($P < 0.05$)。依此构建的列线图预测模型经受试者操作特征曲线、校准曲线及临床决策分析曲线证实, 其具有较好的预测效率及临床适用性。**结论** 本研究基于左房前后径、心电图 f 波类型、病程、超敏 C 反应蛋白、年龄和 N 末端脑钠肽前体这 6 项术后早期复发的独立影响因素, 构建了预测 PAF 患者导管消融术后早期复发风险的列线图模型。该模型具有良好的预测效能与临床应用价值, 能个体化地实现对 PAF 患者术后早期复发风险的预测, 可指导临床医护人员筛选高风险的患者, 制定针对性的预防策略。

【关键词】 阵发性心房颤动; 导管消融; 复发; 风险; 列线图

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.022

Development of Nomogram Model for Predicting Early Recurrence Risk of Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation after Radiofrequency Catheter Ablation

ZHOU Xiaojuan^{1,2}, XU Jian², ZHANG Lixiang², ZHAN Ling², ZHAO Mei¹

(1. School of Nursing, Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China; 2. The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230036, Anhui, China)

【Abstract】Objective To develop a prediction model for the risk of early recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF) after radiofrequency catheter ablation. **Methods** 266 patients with PAF who underwent catheter ablation for the first time were enrolled. The risk factors of early postoperative recurrence were analyzed retrospectively and a nomogram model was developed. **Results** The multivariate logistic regression analysis showed that LAD, type of f wave in ECG, course of disease, hs-CRP, age and NT-proBNP were independent risk factors for early postoperative recurrence in patients with PAF ($P < 0.05$). The nomogram prediction model based on those risk factors was proved to have good prediction efficiency and clinical applicability by ROC curve, calibration curve and DCA curve. **Conclusion** In this study, a nomogram model was established to predict the risk of early recurrence of PAF patients after catheter ablation based on the six independent factors of left atrial diameter, f wave type of ECG, course of disease, hs-CRP, age and NT-proBNP. The nomogram model had good predictive efficiency and clinical application value, and could predict the early recurrence risk of PAF patients individually. It could guide clinical medical staff to screen high-risk patients and formulated targeted preventive strategies.

【Key words】 Paroxysmal atrial fibrillation; Catheter ablation; Relapse; Risks; Nomogram

阵发性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)患者射频导管消融术治疗后早期复发率为 45%, 且与消融结果及长期预后有关^[1-3]。识别 PAF 患者术

后早期复发的风险概率, 对改善患者临床预后有重要的意义和必要性。目前国内有关 PAF 患者术后早期复发的相关研究多集中于风险因素的识别与评

估^[4-5],尚无整合多个风险因素并进一步判别患者整体复发风险方面的报道。基于此,本研究回顾性地分析影响 PAF 患者术后早期复发的相关因素,并依此构建国内首个用于个性化预测 PAF 患者术后早期复发风险的列线图模型,旨在为临床医务人员筛选术后早期高复发风险患者制定干预策略提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以安徽省立医院 2017 年 11 月—2018 年 8 月首次接受射频导管消融治疗的 PAF 患者 266 例作为研究对象,其中男 200 例(75.19%),女 66 例(24.81%),年龄 39~73 岁[(54.53±6.26)岁]。纳入标准:(1)符合 PAF 的诊断标准^[6];(2)符合消融适应证。排除标准:(1)先天性心脏病或瓣膜性心房颤动(房颤)患者;(2)甲状腺功能及凝血功能异常的患者;(3)左心房血栓的患者。本研究通过本院医学伦理委员会审批。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料

回顾性收集患者的临床资料,主要包括性别、年龄、体质指数(BMI)、房颤病程、CHA₂DS₂-VASc 评分、心电图 f 波类型、合并症情况(高血压、冠心病、2 型糖尿病和脑梗死)、术前血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)浓度、术前血超敏 C 反应蛋白水平(hs-CRP)、术前血肌酐、是否服用他汀类药物、是否服用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂(ACEI/ARB)药物、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDd)和左房前后径(LAD)。

1.2.2 导管消融手术方案

肺静脉隔离由电解剖标测引导,使用 NavXV (St Jude Medical Inc, St Paul, MN, USA) 或 CARTO 三维标测系统。常规消毒铺巾,通过利多卡因局部麻醉后应用 Seldinger 技术穿刺,穿刺后左侧股静脉分别置入两个导管,其中一个去盖导管放置到冠状静脉窦内,另一个四极导管放置到右室心尖部。两根 Swartz 鞘管经股静脉置入后,沿鞘管送入房间隔穿刺针,在房间隔穿刺成功后置入两根导管,一个为可变圆形标测导管,放置在肺静脉中;另一个为灌注尖端消融导管。

在肺静脉开口约 5 mm 处,用间距 4 mm 的点进行消融隔离。以双侧肺静脉完全隔离作为手术成功的标准,持续性房颤患者必要时增加左房前壁、顶部、后壁甚至二尖瓣峡部等辅助消融线。手术前及手术后 3 个月内,应口服抗凝药物,此后参考 CHA₂DS₂-VASc 评分标准决定继续用药或停药。

1.2.3 早期复发的定义及随访

术后常规电话随访,指导患者术后 1 个月和 3 个月来本院心内科房颤门诊进行复查。无症状者术后 3 个月于房颤门诊复查时行心电图或 24 小时动态心电图检查并记录结果;有疑似房颤症状时,指导其门诊随访。参照《心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018》^[6],消融治疗成功的定义为:射频导管消融术 3 个月后,不使用抗心律失常药而无房颤、心房扑动或房性心动过速发作。早期复发的定义为:术后 3 个月定义为“空白期”,在此期间发生持续时间>30 s 的房颤、心房扑动或房性心动过速均称为早期复发。

1.3 统计学方法

原始数据采用 R 软件(R 3.4.3)进行统计分析。计量资料采用均数±标准差表示,计数资料采用例(%)表示。组间比较采用独立样本 t 检验及 Pearson 卡方检验,“glmnet”程序包用于最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归分析,“rms”程序包用于二元逻辑回归分析,构建列线图模型和绘制校准曲线,“Hmisc”程序包用于计算列线图模型的 Harrell's C-index,“pROC”程序包用于绘制受试者操作特征曲线(ROC 曲线),“rmda”程序包用于绘制临床决策分析曲线(DCA 曲线)。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PAF 患者早期复发的单因素分析结果

研究结果表明,早期复发者占比 26.32%(70 例),早期未复发者占比 73.68%(196 例)。组间比较显示,年龄、NT-proBNP、hs-CRP、血肌酐、LAD、CHA₂DS₂-VASc 评分、BMI、病程、心电图 f 波类型、合并高血压、合并冠心病以及是否服用 ACEI/ARB 药物在两组间的分布差异有统计学意义(均 P<0.05,见表 1)。

表 1 PAF 患者早期复发的单因素分析结果

项目	早期未复发(n=196)	早期复发(n=70)	t/χ^2	P
年龄/岁	53.35±5.33	57.86±7.42	-5.439 ^①	<0.001
NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	144.89±70.08	236.19±141.04	-6.978 ^①	<0.001
hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	11.59±5.82	16.67±7.37	-5.830 ^①	<0.001

续表

项目	早期未复发 ($n=196$)	早期复发 ($n=70$)	t/χ^2	P
血肌酐/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	75.84±17.51	87.97±25.98	-4.341 ^①	<0.001
LVEF/%	56.37±6.42	55.71±4.01	0.803 ^①	0.423
LAD/mm	37.49±5.04	45.36±2.72	-12.428 ^①	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分/分	1.08±0.75	1.89±0.89	-7.332 ^①	<0.001
LVEDd/mm	48.24±3.87	49.13±4.02	-1.622 ^①	0.106
BMI/ $(\text{kg} \cdot \text{m}^{-2})$	23.17±3.21	24.44±2.90	-2.926 ^①	0.004
病程/年	5.45±1.91	6.89±2.34	-5.070 ^①	<0.001
性别/ $[n(\%)]$			1.983 ^②	0.159
男性	143(72.96%)	57(81.43%)		
女性	53(27.04%)	13(18.57%)		
心电图 f 波类型/ $[n(\%)]$			8.079 ^②	0.004
粗波	125(63.78%)	31(44.29%)		
细波	71(36.22%)	39(55.71%)		
合并高血压/ $[n(\%)]$			7.607 ^②	0.006
否	158(80.61%)	45(64.29%)		
是	38(19.39%)	25(35.71%)		
合并糖尿病/ $[n(\%)]$			0.018 ^②	0.894
否	172(87.76%)	61(87.14%)		
是	24(12.24%)	9(12.86%)		
合并冠心病/ $[n(\%)]$			5.100 ^②	0.024
否	173(88.27%)	54(77.14%)		
是	23(11.73%)	16(22.86%)		
合并脑卒中/ $[n(\%)]$			0.633 ^②	0.426
否	170(86.73%)	58(82.86%)		
是	26(13.27%)	12(17.14%)		
服用他汀类药物/ $[n(\%)]$			0.639 ^②	0.424
否	175(89.29%)	60(85.71%)		
是	21(10.71%)	10(14.29%)		
服用 ACEI/ARB 药物/ $[n(\%)]$			8.525 ^②	0.004
否	166(84.69%)	48(68.57%)		
是	30(15.31%)	22(31.43%)		

注:①表示独立样本 t 检验;②表示 Pearson 卡方检验。

2.2 PAF 患者早期复发风险因素的 LASSO 回归结果

因单因素分析初步筛选的风险指标较多,故采用 LASSO 回归对单因素分析筛选的变量进一步降维与筛选,通过 10 折交叉验证中获得最小 Lambda.1se 值,以最小 Lambda.1se 值所对应的 LASSO 回归模型作为最优模型,统计此时对应的非零回归系数的变量个数。绘制出 PAF 患者术后早期复发风险因素的系数

惩罚图(图 1)。

2.3 PAF 患者早期复发风险因素的逻辑回归分析结果

因赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)可筛选出最好的解释数据但包含最少参数的回归模型,具有较好的临床实用价值。将 LASSO 回归筛选的年龄、病程、心电图 f 波类型、合并高血压、NT-proBNP、hs-CRP、血肌酐和 LAD 这 8 个变量采用基于

最小 AIC 的逐步回归法构建多因素逻辑回归模型。多因素回归结果表明, 最终回归模型的 AIC 为 119.56, LAD、心电图 f 波类型(细 f 波)、病程、hs-CRP 水平、年龄和 NT-proBNP 水平是 PAF 患者术后早期复发的独立影响因素(均 $P < 0.05$, 见表 2)。

2.4 PAF 患者早期复发风险因素的列线图模型的构建

依据多因素回归分析结果, 绘制出预测 PAF 患者术后早期复发风险的列线图模型(图 2)。

表 2 PAF 患者早期复发的多因素回归分析结果

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
年龄/岁	0.170	0.047	13.015	<0.001	1.185	1.081~1.300
病程/年	0.581	0.148	15.430	<0.001	1.788	1.338~2.390
心电图 f 波类型(细 f 波)	1.269	0.534	5.652	0.017	3.556	1.250~10.121
NT-proBNP/(pg · mL ⁻¹)	0.011	0.003	11.499	0.001	1.011	1.005~1.017
hs-CRP/(mg · L ⁻¹)	0.150	0.042	12.951	<0.001	1.162	1.071~1.261
LAD/mm	0.448	0.078	32.646	<0.001	1.566	1.343~1.826

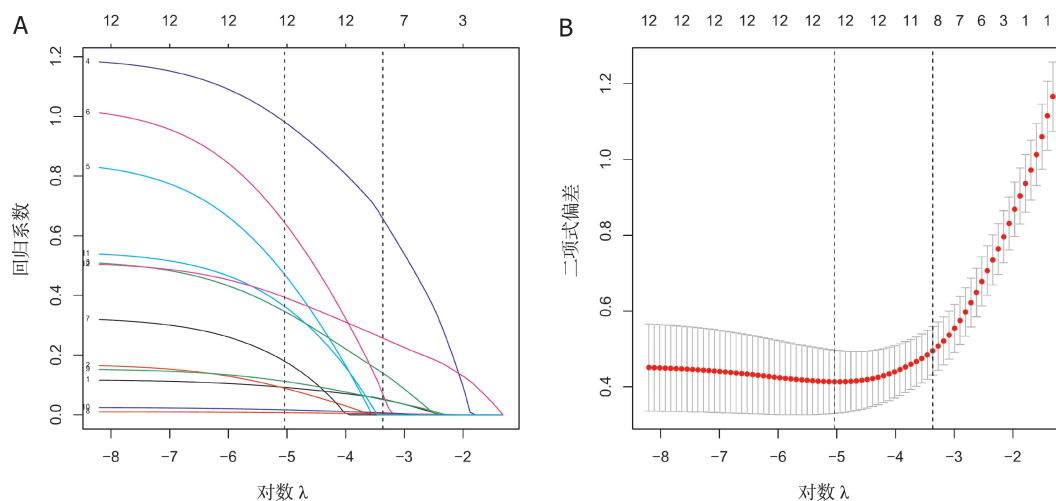


图 1 PAF 患者术后早期复发风险因素的系数惩罚图

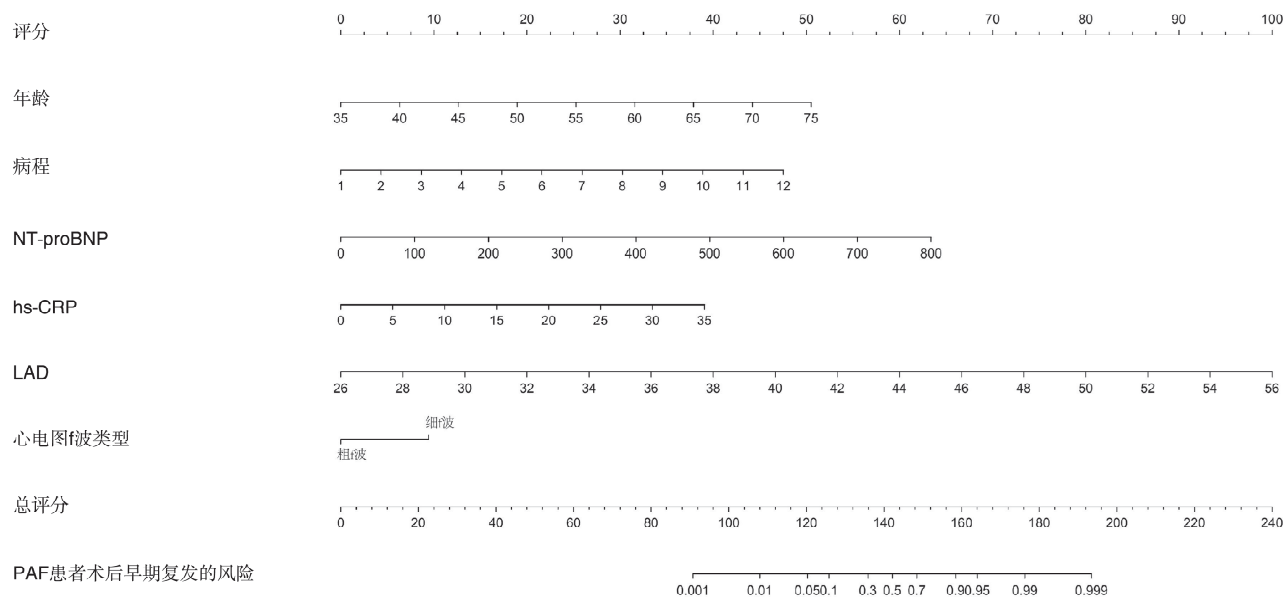


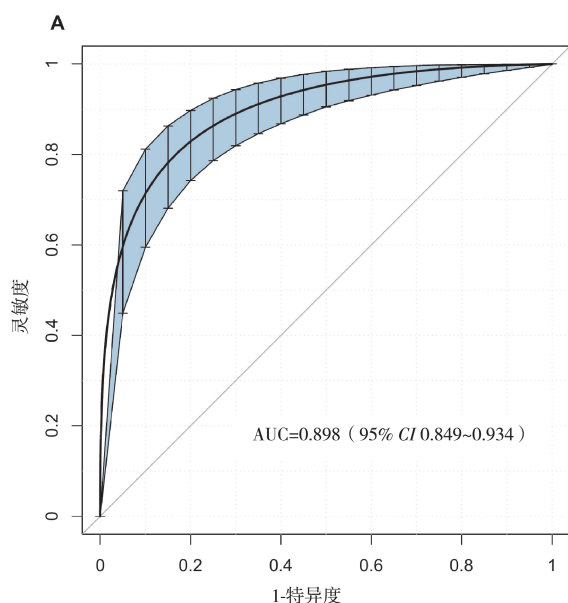
图 2 预测 PAF 患者术后早期复发风险的列线图模型

2.5 PAF 患者早期复发风险因素的列线图模型的临床适用性分析

绘制出列线图模型的 DCA 曲线(图 3)。由 DCA 曲线可知,当列线图模型预测概率的阈值 >0.02 时, PAF 患者的临床净获益水平最高。

2.6 列线图模型的区分度和校准度分析

采用 R 语言(R 3.4.3)中的“Hmisc”程序包计算出列线图的 Harrell's C-index 为 0.895(95%CI 0.851~0.938),采用 Bootstrap 自助抽样法重抽样 500 次对列线图模型进行内部验证,绘制出列线图模型内部验证后的 ROC 曲线和校准曲线(图 4)。列线图内部验证后的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.898(95%CI 0.849~0.934),灵敏度为 84.96%,特异度为 87.24%。



Harrell's C-index 与内部验证后的 AUC 值均提示列线图模型具有较好的区分度和判别能力,校准曲线提示列线图的预测值与现况值有较好的一致性。

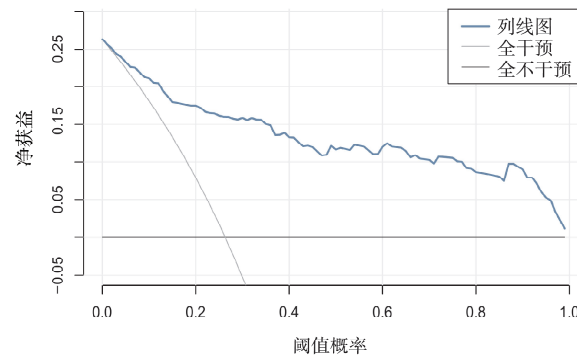


图 3 列线图模型的 DCA 曲线

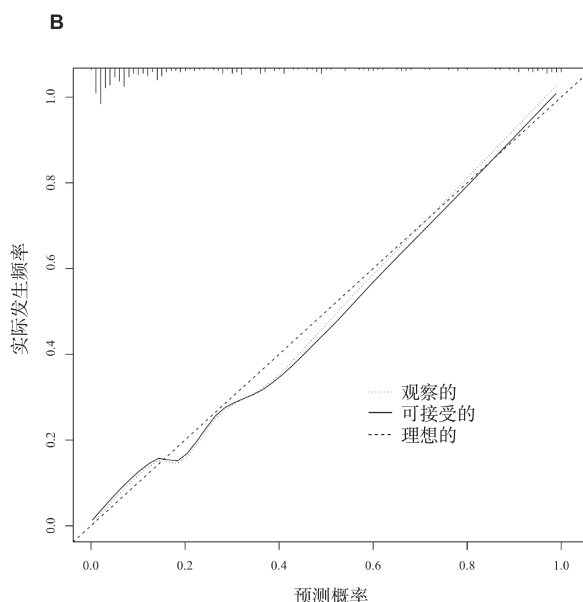


图 4 列线图模型的 ROC 曲线及校准曲线分析

3 讨论

射频导管消融作为 PAF 的一线治疗策略,具有一定的局限性,即术后早期复发率较高^[5-6]。目前各种 PAF 患者术后早期复发风险的临床研究仍存在不足,要么未能有效整合筛选出的预测指标,或未能对筛选出的预测因素进行验证。本研究在此基础上,严格按照预测模型的构建思路^[7],构建了个性化的早期复发预测模型并进行了有效验证。列线图模型中的指标均来源于临床资料,简便易得,能协助临床医生快速地筛选出高复发风险人群,便于制定干预方案。

本研究通过多因素回归分析发现,LAD 增大和病程较长均是 PAF 患者术后早期复发的独立风险因素,与郭冠军等^[5]的研究结果一致。分析原因为,电重构、代谢重构和结构重构等心房重构是房颤发生和维持的重要基础^[8],而左心房大小已被国内外多项研究证实为预测房颤复发的强有力因素^[9-11],房颤造成心

房增大,心房肌纤维化和重构,增大和重构的心房本身又可促使房颤的发生。且随着房颤病程的延长,左心房重构加重,使 PAF 逐渐进展为持续性房颤^[12]。

hs-CRP 与 NT-proBNP 水平经本次研究证实为 PAF 患者术后早期复发的独立风险因素,与孙晓臣^[13]和 Carballo 等^[14]的研究结论一致。分析原因为,血浆 hs-CRP 高水平与房颤发生的风险增高相关^[15],因血浆 hs-CRP 是体内反映炎症程度较为敏感的炎性因子,炎症触发心房肌易导致房颤的发生和复发。研究^[16]表明,NT-proBNP 与房颤的发生、转复及转复后窦性心律的维持密切相关。房颤时心房节律和压力的改变促进心房肌细胞分泌释放 NT-proBNP^[17],故 NT-proBNP 水平的升高可用于预测房颤的发生。其水平越高,发生房颤的可能性越大,这与 Patton 等^[18]研究的结果一致。

本次研究还发现,年龄与心电图细 f 波增加是

PAF 术后早期复发的独立风险因素,与任訔娟等^[19]的研究结果一致。分析原因为,随着年龄增大,左心房的解剖特性发生改变,出现电压下降,传导减慢,易于房颤的发生及维持^[20]。当左心房发生电重构和结构重构时,产生更加细小碎裂的 f 波。f 波波形越纤细,振幅越低,则提示房颤术后复发的概率越高^[21]。

在筛选出对复发风险有预测价值的重要因素后,是否能将其应用于临床决策是关键问题。列线图模型能整合多种危险因素,将回归分析结果可视化,以直观用于个体疾病风险的预测^[22]。国内外研究已证实列线图模型可用于预测食管鳞癌放化疗的预后^[23]、急性缺血性脑卒中患者的短期预后^[24]和肝硬化患者术后早期肝性脑病的发生风险^[25]等,但尚无整合 PAF 患者首次射频导管消融术后早期复发风险因素并用于预测复发风险的列线图方面的研究。本次研究在回归模型分析结果的基础上,构建了国内首个预测 PAF 患者术后早期复发风险的列线图模型。列线图模型的 AUC 为 0.898,校准曲线提示列线图的预测概率值与实际值之间具有较好的预测一致性,DCA 曲线表明当列线图模型的预测概率 ≥ 0.02 时,列线图均呈现出较好的净收益水平,提示列线图模型具有良好的预测效率和临床适用性。

本文的局限性在于:所有研究数据均来源于同一所三级甲等医院的单一回顾性研究,样本量较小,随访时间较短且未对外部人群进行验证,可能存在无法避免的偏倚性,因此该预测模型还需多中心研究进一步验证。此外,本研究纳入的预测因素有限,后续研究中应联合外部医院开展联合性研究,纳入更多的预测因素,以进一步完善预测模型。

参 考 文 献

- [1] Xue Y, Wang X, Thapa S, et al. Very early recurrence predicts long-term outcome in patients after atrial fibrillation catheter ablation: a prospective study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):109.
- [2] Yanagisawa S, Iden Y, Kato H, et al. Effect and significance of early reablation for the treatment of early recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(6):833-841.
- [3] Sultan A, Lüker J, Andresen D, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: data from the German ablation registry [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16678.
- [4] 张立臻, 吴小鹏, 刘淑珍, 等. 阵发性心房颤动导管消融术后早期复发的临床研究[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(24):3798-3802.
- [5] 郭冠军, 胡华平, 张苏明, 等. 阵发性心房颤动患者首次导管消融治疗后早期复发的影响因素[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(24):4150-4153.
- [6] 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.
- [7] Zamanipour Najafabadi AH, Ramspek CL, Dekker FW, et al. TRIPPOD statement: a preliminary pre-post analysis of reporting and methods of prediction models[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9):e41537.
- [8] 侯婷婷, 刘广忠, 陶源, 等. 心房颤动与心房重构研究的最新进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(35):6972-6975.
- [9] 吴苏明, 李承宗, 李菲, 等. 心房颤动射频消融术后复发的相关因素研究[J]. *徐州医科大学学报*, 2019, 39(10):707-711.
- [10] 吴金春, 常荣. 影响心房颤动射频消融术后复发的一些因素概述[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2019, 33(2):167-170.
- [11] Wang Q, Zhuo C, Shang Y, et al. U-shaped relationship between left atrium size on echocardiography and 1-year recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation—Prognostic value study [J]. *Circ J*, 2019, 83(7):1463-1471.
- [12] 张艳. 左心房重构对房颤进展的影响[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(18):35-37.
- [13] 孙晓臣. N 端脑钠肽前体与阵发性心房颤动复发的关系探讨[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(8):1088-1090.
- [14] Carballo D, Noble S, Carballo S, et al. Biomarkers and arrhythmia recurrence following radiofrequency ablation of atrial fibrillation[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(12):5183-5194.
- [15] Li S, Cheng J, Cui L, et al. Cohort study of repeated measurements of serum urate and risk of incident atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(13):e12020.
- [16] 王晨航. 阵发性房颤二代冷冻球囊消融术后早期复发率及其影响因素[D]. 浙江大学, 2017.
- [17] Koch M, Haastert B, Kohnle M, et al. Peritoneal dialysis relieves clinical symptoms and is well tolerated in patients with refractory heart failure and chronic kidney disease[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(5):530-539.
- [18] Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study [J]. *Circulation*, 2009, 120(18):1768-1774.
- [19] 任訔娟, 徐健. 房颤患者射频消融的临床疗效及术后早期复发的危险因素[J]. *山东医药*, 2018, 58(33):21-24.
- [20] 谢泽宙, 王涛, 张树龙, 等. 年龄对阵发性心房颤动患者电解剖特征影响[C]. 中华医学会心电生理和起搏分会第十次全国学术年会, 2012.
- [21] 任訔娟. 房颤射频消融术后早期复发和晚期复发危险因素分析[D]. 安徽医科大学, 2018.
- [22] Wang W, Fang H, Xie P, et al. Create a predictive model for neurogenic bladder patients: upper urinary tract damage predictive nomogram [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(12):1240-1246.
- [23] 刘维, 高辉, 李华, 等. 基于 DSBs 修复蛋白表达构建预测食管鳞癌放化疗预后的列线图模型[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(8):1041-1047.
- [24] 周辉, 杨培全, 冯兵, 等. 急性缺血性卒中患者入院时临床资料对患者短期预后结局的预测模型建立[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(13):1797-1802.
- [25] 李应龙, 庞桦进, 何晓峰. 经颈静脉肝内门腔静脉分流术后早期肝性脑病列线图的建立和验证[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(7):963-968.

收稿日期:2021-02-25