

# 不明原因脑卒中患者心房颤动的筛查

杨震<sup>1</sup> 李晶<sup>2</sup> 综述 贾绍斌<sup>1</sup> 审校

(1. 宁夏医科大学总医院心脏中心,宁夏 银川 750004; 2. 北京医院老年医学部,北京 100730)

**【摘要】**隐匿性心房颤动是不明原因脑卒中的常见原因之一,及早识别隐匿性心房颤动并给予抗凝治疗意义重大。房性期前收缩、左心房扩大是隐匿性心房颤动最重要的预测指标。院内心电监测、常规系列12导联心电图、24小时动态心电图监测、事件监测仪、实时长程院外动态监控,尤其是植入式循环记录仪等多种方法可用于心房颤动的识别。B型利尿钠肽和基因多态性检测可帮助预测心房颤动风险。

**【关键词】**不明原因脑卒中;心房颤动;心电监测;植入式循环记录仪

**【中图分类号】** R541.7<sup>+</sup>5; R743

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.018

## Identification of Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke

YANG Zhen<sup>1</sup>, LI Jing<sup>2</sup>, JIA Shaobin<sup>1</sup>

(1. Heart Center, The General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China; 2. Geriatric De-

partment, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Occult fibrillation is one of the common causes for cryptogenic stroke, therefore it is highly significant to identify occult fibrillation early and initiate anticoagulant therapy. Atrial premature complex and left atrial dilatation are the strongest predictors for occult fibrillation. Many approaches, such as in-hospital monitoring, standard serial electrocardiogram, Holter monitoring, event monitors, short-term and long-term cardiac outpatient monitoring and especially, insertable a cardiac loop recorder, could be used in the identification of atrial fibrillation. B type natriuretic sodium peptide and genetic polymorphism are helpful predictors of the risk for atrial fibrillation.

**【Key words】** Cryptogenic stroke; Atrial fibrillation; Cardiac monitoring; Insertable loop recorder

心房颤动是缺血性卒中的强危险因素和常见原因,全部脑卒中的 20%、心源性脑卒中的 50% 归因于心房颤动。随着老年人口的增长,心房颤动发病率在全球范围内呈增长趋势,且随着年龄的增长,心房颤动在脑卒中病因中的比重逐渐增加。在年龄 50 ~ 59 岁,1.5% 的脑卒中源于心房颤动,当年龄在 80 ~ 89 岁时,这个比例增加至 23.5%。

由于可能是一过性(比如阵发性心房颤动所致)或可逆性(如药物诱发的血管病变引起)原因所致,加之采用的诊断方法无法涵盖所有的可能病因,使得 25% ~ 40% 的缺血性卒中原因不明。隐匿性阵发性心房颤动就是这些不明原因缺血性卒中的常见原因之一<sup>[1]</sup>。电话传输心电图记录的回顾分析显示,阵发性心房颤动/心房扑动发作中无症状者约 1/4。在入院时经持续性心电图监测未见心房颤动,或在脑卒中发生后 25 d 内 24 h 动态心电图(Holter)未检出心房颤动的急性缺血性卒中患者中心房颤动检出率高达 6.8%<sup>[2]</sup>。起搏器患者无症状心房颤动与脑卒中的评估及心房起搏减少心房颤动研究试验<sup>[3]</sup>入选了 2 580 例年龄 ≥ 65 岁、有高血压病史但无心房颤动病史的患者,发现持续时间 > 6 min 的亚临床心房颤动(subclinical atrial fibrillation, SCAF)和缺血性卒中或体循环栓塞显著相关( $HR$  2.49, 95%  $CI$  1.28 ~ 4.85,  $P$  = 0.007)。另一项报道<sup>[4]</sup>显示,在既往无心房颤动病史,且经包括 24 h Holter 原因仍不确定的不明原因脑卒中或一过性脑缺血(TIA)患者中,≥ 30 s 阵发性心房颤动检出率达 16.1%,因此心房颤动患者的数量可能被低估。

与其他类型脑卒中相比,心房颤动相关脑卒中的短期和长期复发率、致死率、长期致残率、院内病死率均高,医疗费用更为昂贵<sup>[5]</sup>,梗死面积大,病情重,预后差。因此有必要发展对隐匿性心房颤动更加敏感的识别手段和方法,以及早诊断并给予相应治疗。与抗血小板治疗相比,及时识别心房颤动后启动抗凝治疗可使脑卒中的发生进一步减少 40%<sup>[6]</sup>。相反作为非心源性血栓栓塞所致缺血性卒中首选方案的抗血

小板治疗,用作心房颤动的二级预防时,其效果明显较差,因此心房颤动的早期识别对于心源性脑卒中的预防甚为关键。

然而,阵发性心房颤动的检出并非易事,由于其症状不特异,常呈间断性,且症状和心房颤动发作之间关联性不明显,使得其检出率较低,这依然是临床上面临的一个重要问题<sup>[7-8]</sup>。

## 1 阵发性心房颤动的预测因素

体表心电图和超声心动图是阵发性心房颤动主要的预测手段,可以帮助发现一些心房颤动发生倾向的线索。心电图预测指标包括左心房肥厚、PR 间期延长或变异增加、频发房性期前收缩。超声心动图可提供左房内径等参数,对选择患者进行长时程监测很有帮助。阵发性心房颤动的其他预测因素还有年龄 ≥ 55 岁、糖尿病、女性、脑卒中严重程度、神经系统成像显示非腔隙性前循环梗死、皮质梗死。Dogain 等<sup>[9]</sup>发现缺血性卒中后 24 h 内 12 导联心电图的 P 波离散度(P-wave dispersion, Pd)是阵发性心房颤动的独立预测因素。Yodogawa 等<sup>[10]</sup>的研究表明,P 波信号平均心电图技术中的心房晚电位和房性期前收缩的数目与心房颤动的发生显著相关。Kochhäuser 等<sup>[11]</sup>报道,室上性期前收缩和短阵室上性心动过速的数目是不明原因脑卒中患者未来发生心房颤动的高危因素。

在上述预测因素中,房性期前收缩和左心房扩大最为重要。因此所有的脑卒中患者在入院时应当对其心电图进行仔细分析,识别房性期前收缩,以便对进一步长程监测作出选择。在 Framingham 研究<sup>[12]</sup>中,左房内径每增加 5 mm,心房颤动的风险增加 39%。

有研究者已经尝试将这些预测因素整合起来,形成了一种进行风险评估的评分体系,从而为阵发性心房颤动的预测提供了参考模式。值得注意的是,由于大部分心房颤动没有症状,因此症状在阵发性心房颤动的识别中预测价值不大。

## 2 缺血性卒中患者心房颤动的筛查方法

当前,有多种监测技术可用来诊断心房颤动,包括常规 12 导联心电图、24 h 或 48 h Holter 监测、Holter

监测仪、事件监测仪、持续性动态心电图远程监控、植入式循环记录仪等。其中长程监控(时间 > 72 h)的检出率显著高于院内远程监控和 Holter 监测等短程监控方式。

## 2.1 不明原因脑卒中患者心房颤动的院内短程监测

尽管早期即予以严密监测,仍有相当一部分由隐匿性心房颤动引发心源性栓塞的患者未能诊断。有限的时间窗限制了脑卒中后院内心律监测对间歇性心房颤动的识别。因此在疑有心房颤动的不明原因脑卒中患者中,建议增加心律监测的强度。Holter 可以监测 24 ~ 72 h。患者以日记的方式记录下与心律失常相关的症状,此方法适用于每日都有症状发作的情况。缺血性卒中或 TIA 后单份 12 导联心电图上新发心房颤动的检出率为 2% ~ 4%,而持续性心律监测为 2.4% ~ 18.5%。

尽管受到心律失常检出率低、阴性预测价值低、在未经筛选的患者中成本效益较低等因素的限制,24 h Holter 仍然是最为常用的传统监测方法<sup>[13-14]</sup>。在脑卒中或 TIA 的幸存者中,72 h 心电图监测是可行的方法,并能提升无症状性心房颤动的检出率。

## 2.2 不明原因脑卒中门诊患者心房颤动事件的监测

事件监测仪记录时程为 7 ~ 30 d,适用于患者有症状并可以触发记录,症状发作频率为每周至少 1 次或每月数次时。由于仅在有事发生时进行记录,无症状性心房颤动可能被遗漏。而且患者需理解和学会如何激活设备,这对于老年或残疾患者可能有一定困难。

几项研究评估了其在经诸如远程监测和/或 Holter 监测等传统方法仍然原因不明的脑卒中患者中的应用。Barthélémy 等<sup>[15]</sup>用事件记录仪在 28 例患者中检出 14.3% 的心房颤动。Jabaudon 等<sup>[16]</sup>和 Wallmann 等<sup>[17]</sup>采用 7 d Holter 分别对 149 和 127 例患者进行了监测,隐匿性心房颤动检出率分别 5.7% 和 14.2%。

为进一步探讨不明原因脑卒中或 TIA 患者中心房颤动的发病情况,一项开放式、多中心随机对照研究 30 d 心脏事件监测带记录脑缺血事件后的心房颤动入选了 572 例无心房颤动病史、6 个月内发生不明原因脑卒中或 TIA 的患者<sup>[4]</sup>。他们被随机分为非侵入性动态心电监测组和 24 h Holter 监测组(对照组)。在 30 d 时,非侵入性动态心电监测组中,16.1% 的患者检测到  $\geq 30$  s 的心房颤动,而对照组中只有 3.2% ( $P < 0.001$ )。非侵入性动态心电监测组 9.9% 的患者检测到了持续时间  $\geq 2.5$  min 的心房颤动,而对照组中仅为 2.5% ( $P < 0.001$ )。90 d 时,非侵入性动态心电监测组中有更多的患者被予以口服抗凝药物治疗(18.6% vs 11.1%,  $P = 0.01$ )。基于以上结果,EMBRACE 研究提示,在新近发生不明原因脑卒中患

者的心房颤动识别中,30 d 事件触发记录较传统的 24 h Holter 监测更为有效。

## 2.3 不明原因脑卒中患者心房颤动的院外远程监测

当患者症状不频繁或一过性,且症状性发作和无症状性发作两者都需要监测时,持续动态远程监测是首选方式。它是由一个寻呼机大小的装置连续发出心电图信息到一个患者携带的便携式监测仪或手机上,再通过无线方式将数据传送到一个数据监测中心,在那里,技术人员对数据资料进行分析并告知医生。当前应用的此类设备主要有 CARDIONET、ECAT 和 LIFEWATCH。由于此项技术中所有的数据资料都被纳入分析范畴,无需在心律事件发生时由患者激活设备。

实时连续心脏监测系统(如 mobile cardiac outpatient telemetry, MCOT)的设计理念是要克服和解决传统的 Holter 和事件记录仪的局限性。当记录到自发或者由患者触发的事件后,记录的信息发送到一个中央监测站进行分析,并被转发给医生。几项研究凸显了 MCOT 在不明原因脑卒中患者中识别隐匿性心房颤动的作用,其检出率接近 9% (0% ~ 24%)<sup>[18-19]</sup>。在这些系列研究中,心律失常监测的时程被延长,提示延长监测时间(> 7 d)可以提高心律失常的检出率。然而,长程 MCOT 监测的依存性并不理想,在最大的研究系列中,大约 80% 的患者完成了 14 d,62% 的患者完成了 21 d。

## 2.4 心脏植入性电子设备在心房颤动识别中的作用

心脏植入性电子设备(cardiac implantable electronic devices, CIEDs)是无症状心律失常识别的金标准,这是由于他们对心律失常的监测是完全的、不间断的。新近一项以 10 016 例无持续性心房颤动的 CIEDs 患者作为对象的研究结果表明<sup>[20]</sup>,在中位数为 24 个月的随访期间,43% 的患者检出至少有 1 d 有  $\geq 5$  min 的心房颤动负荷,出现最大心房颤动负荷的时间中位数为 6 个月。Ziegler 等<sup>[21]</sup>进行了一项 574 例有已发心房颤动病史的 CIEDs 患者的回顾性研究,结果显示,与持续性 CIEDs 监测相比,间歇性监测的敏感性,且明显低估了总的房性心动过速或心房颤动负荷( $P < 0.001$ )。

CIEDs 对心律失常的持续性监测有明显优势,但他们的使用仅限于有起搏器和除颤器临床适应证的患者。近年来,原因不明脑卒中的长程监测的焦点逐渐向植入性皮下监测装置转移。

## 2.5 植入式心脏监测仪对心房颤动的识别

植入式心脏监测仪(insertable cardiac monitors, ICM)或植入式循环记录仪(insertable loop recorder, ILR)是一种植入到左前胸部皮下的装置,没有导线,

不受磁共振成像的影响,记录时程 $\leq 3$ 年,能够连续不间断地进行心律失常监测。具有患者激活和自动记录两种记录模式,并有自动检测程序以区分缓慢性和快速性心律失常,且有一项独有的心房颤动检测程序,能监测症状性和无症状性心房颤动发作,以评估心房颤动发作的次数和持续时间。

当需要超过 4 周的持续长程监测,尤其是当症状发作不频繁时,ILR 的诊断阳性率最大。然而,不同与 CIEDs 的是,这些皮下监测装置不能很好地感知心房内膜的活动。其房性心律失常由一个专门的心房颤动识别程序进行检测和分类,这个程序分析在一个最小时间间隔内(通常 2 min)检测到的连续 RR 间期的非规律性,并以 RR 间期之间的差异为基础对心律失常进行分类。其敏感性和特异性受到外来噪音(尤其是肌电位)、频发的房性和室性期前收缩、窦性心律失常的限制,因此需要对记录的心电图进行人工图形查核以明确之,基于上述原因,ILR 对房性心律失常的敏感性较高,但特异性不足。

尽管如此,以 ICM 为基础方法的心房颤动监测在原因不明脑卒中患者评估中的应用已经成为近来研究的热点。作为对传统方法,包括头颅成像、超声心动图、12 导联心电图、院内远程监测和 24 h Holter 的补充,至今已有 6 项观察研究评估了其特殊的心房颤动检测程序。Christensen 等<sup>[22]</sup>在 18 个月的研究间期,85 例患者中用 ICM 识别出 14 例 SCAF(持续时间 $\geq 2$  min)。心房颤动检出的平均时间是 109 d,大多数发作时间较短(2~10 min)。Cotter 等<sup>[7]</sup>在 51 例患者中识别出 13 例(25.5%)患者有 SCAF(持续时间 $\geq 2$  min),检出心房颤动的时间中位数为 48 d。Etgen 等<sup>[23]</sup>使用的阵发性心房颤动的定义更为严格(持续时间 $\geq 6$  min),并在 22 例患者中识别出 6 例 SCAF(27.3%),时间中位数为 161 d。Ritter 等<sup>[24]</sup>比较了 ICM 和 7 d Holter 在不明原因脑卒中患者中心房颤动的检出率。入选 60 例急性原因不明脑卒中患者,脑卒中发生后进行 ICM 植入术,然后行 7 d Holter 监测。经过最短 12 个月的随访后,10 例患者经 ICM 识别出了持续时间 $>2$  min 的间歇性心房颤动(17%,平均检出时间为 64 d),而经 7 d Holter 监测,仅 1 例(1.7%)的患者检出心房颤动,在比较不同方法间的诊断效果时必须考虑到几个影响因素。特别是心房颤动发生率受到遗传差异以及原因不明脑卒中定义(如包括长程院内心律失常监测、食管超声心动图和高凝状态的筛查)的严格程度的影响。同样,研究设计方面的差异、不同监测时程(如敏感性随着监测时程的延长而增加)、定义的不一致(如心房颤动持续时间的定义不严格时预期

发生率较高)等都能够影响心房颤动的检出率。

为了克服这些局限,CRYSTAL-AF (Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation)研究<sup>[25]</sup>被设计为一项大规模、前瞻性、多中心、国际性、随机对照试验。总共 441 例近期发生不明原因脑卒中或 TIA( $38.1 \pm 27.6$ )d 但无心房颤动病史的患者按 1:1 比例被随机分为标准心律失常监测组(对照组, $n=220$ )和皮下心脏监测仪植入组(ICM, $n=221$ )。一级终点是脑卒中后 6 个月内检测到心房颤动(持续时间 $>30$  s)的时间。ICM 组中在 6 个月时心房颤动检出率为 8.9% ( $n=19$ ),而对照组为 1.4% ( $n=3$ )。当监测时间由 6 个月延长至 12 个月时,ICM 组中另有 10 例初发心房颤动被检出(12.4%, $n=29$ ),而对照组中为 1 例(2.0%, $n=4$ )。从分组到检出心房颤动的时间中位数分别为 84 d (ICM 组)和 53 d (对照组)。ICM 组中 29 例心房颤动患者中,有 23 例(79%)的第一次心房颤动发作没有症状,而在对照组的 4 例中有 2 例(50%),凸显了基于症状的监测及间歇性短时程监测的局限性。

### 3 B 型利尿钠肽和基因检测在心房颤动预测中的作用

近年来,B 型利尿钠肽与心房颤动的相关性及其在心房颤动识别中的作用得到越来越多的重视,并有了阶段性研究成果。Kara 等<sup>[26]</sup>的研究结果表明,B 型利尿钠肽升高的水平是心房颤动发生的预测因素,且独立于传统的心房颤动危险因素之外。

甚至在无心力衰竭的患者中,心房颤动亦与显著升高的 B 型利尿钠肽水平相关<sup>[27]</sup>,B 型利尿钠肽测定有理由成为怀疑无症状心房颤动存在的预测方法,或者成为识别出未来发生偶发心房颤动的高危患者的一种筛选方法。在普通健康人群的研究中,有新发心房颤动患者的 B 型利尿钠肽中位数是 33.2 ng/L,而在无心房颤动患者中为 16.9 ng/L。在无心力衰竭的持续性心房颤动患者中平均血浆 B 型利尿钠肽水平为 134 ng/L。

另外一项发表于 2010 年的报道用多因素分析<sup>[28]</sup>评估了生物标志物对偶发心房颤动的预测能力。3 120 例 Framingham 研究对象随访 9.7 年,结果表明,包括 B 型利尿钠肽、N-末端前心钠肽、炎症因子(C 反应蛋白和纤维蛋白原)、氧化应激(同型半胱氨酸)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(肾素和醛固酮)、血栓、内皮功能(D-二聚体和 I 型纤溶酶原激活物抑制因子)和微血管损伤(尿微量白蛋白)等在内的 10 种生物活性因子与心房颤动的发作相关。其中,经对数变换的 B 型利尿钠肽( $HR$  1.62)和 C 反应蛋白( $HR$  1.25)是偶发心房颤动的显著独立预测因子。

除 B 型利尿钠肽外,心房颤动风险的生物学标志

物研究在近年来引起了广泛的兴趣,至今,已有 12 个常见的单核苷酸多态性与心房颤动相关联。Tada 等<sup>[29]</sup>将 12 个心房颤动相关的基因突变位点组成了一个心房颤动基因风险评估积分系统(AF genetic risk score, AF-GRS),并入选 27 471 例对象,用 Cox 模型对已知的心房颤动危险因素进行校正,以评价心房颤动基因评估系统与心房颤动发作和缺血性卒中的关系。心房颤动事件随访时间中位数为 14.4 年,缺血性卒中随访时间中位数为 14.5 年,AF-GRS 得分最高的受试者较得分低者发作性心房颤动和缺血性卒中的风险较高,AF-GRS 能识别出 20% 的高危患者,这些患者心房颤动风险增高 2 倍,缺血性卒中风险增加 23%,另外一些研究也得出了相似的结论<sup>[30-31]</sup>。

#### 4 未来方向和展望

口服抗凝药物在心房颤动相关的缺血性卒中的预防方面较抗血小板治疗显著有效,从而促使不明原因脑卒中时隐匿性心房颤动的筛查成为研究的热点,并取得了重要的进展。技术的进步为长程心律失常监测装置的出现和发展铺平了道路,这些装置可以识别出可能逃脱常规监测方式的偶发而短暂的心房颤动发作,从而增强不明原因脑卒中评估中病因的诊断率。新的皮下植入式心脏监测仪显示很好的识别阵发性心房颤动的潜力,具有较高的患者依存性,监测持续时间也更长。iPhone 显示具有识别阵发性心房颤动的潜力,有望成为将心脏监测在大众中普及的一种方法。

尽管缺血性卒中患者中心房颤动的评估取得了一定的进展,仍有许多不确定的领域需要未来的研究明确之:比如评估心律监测的首选时间和方法;明确适用长程心律监测的理想人群的特征;SCAF 的最佳定义,以便予以干预;评估干预是否改善终点,在长期随访期间,开始口服抗栓药物治疗 SCAF 如何影响脑卒中或体循环栓塞的发生率等,这些问题都需要在未来的研究中进一步解答。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Seet RC, Friedman PA, Rabinstei AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause[J]. *Circulation*, 2011, 124(4): 477-486.
- [2] Shibasaki K, Kimura K, Fujii S, et al. Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(9): 1303-1307.
- [3] Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2): 120-129.
- [4] Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2467-2477.
- [5] Sussman M, Menzin J, Lin I, et al. Impact of atrial fibrillation on stroke-related healthcare costs[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(6): e000479.
- [6] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
- [7] Cotter PE, Martin PJ, Ring L, et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke[J]. *Neurology*, 2013, 80(17): 1546-1550.
- [8] Verma A, Champagne J, Sapp J, et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation(DISCERN AF): a prospective, multicenter study[J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(2): 149-156.
- [9] Dogan U, Dogan EA, Tekinalp M, et al. P-wave dispersion for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke[J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(1): 108-114.
- [10] Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, et al. Prediction of atrial fibrillation after ischemic stroke using P-wave signal averaged electrocardiography[J]. *J Cardiol*, 2013, 61(1): 49-52.
- [11] Kochhäuser S, Dechering DG, Ditttrich R, et al. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 884-886.
- [12] Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 1994, 89(2): 724-730.
- [13] Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2689-2694.
- [14] Thakkar S, Bagarhatta R. Detection of paroxysmal atrial fibrillation or flutter in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack by Holter monitoring[J]. *Indian Heart J*, 2014, 66(2): 188-192.
- [15] Barthélémy JC, Féasson-Gérard S, Garnier P, et al. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2003, 8(3): 194-199.
- [16] Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, et al. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2004, 35(7): 1647-1651.
- [17] Wallmann D, Tüller D, Wustmann K, et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy[J]. *Stroke*, 2007, 38(8): 2292-2294.
- [18] Bhatt A, Majid A, Razak A, et al. Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring[J]. *Stroke Res Treat*, 2011, 2011: 172074.
- [19] Kamel H, Navi BB, Eljovich L, et al. Pilot randomized trial of outpatient cardiac monitoring after cryptogenic stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 528-530.
- [20] Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10 000 patients from the SOS AF project(Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(8): 508-516.
- [21] Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(12): 1445-1452.
- [22] Christensen LM, Krieger DW, Højberg S, et al. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(6): 884-889.
- [23] Eigen T, Hochreiter M, Mundel M, et al. Insertable cardiac event recorder in detection of atrial fibrillation after cryptogenic stroke: an audit report[J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 2007-2009.
- [24] Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac

- monitors[J]. *Stroke*, 2013, 44(5):1449-1452.
- [25] Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26):2478-2486.
- [26] Kara K, Geisel MH, Möhlenkamp S, et al. B-type natriuretic peptide for incident atrial fibrillation—The Heinz Nixdorf Recall Study[J]. *J Cardiol*, 2015, 65(6):453-458.
- [27] Kodani E, Matsumoto S, Igawa O, et al. Effect of carvedilol on reduction in heart rate in patients with chronic atrial fibrillation[J]. *J Clin Med Res*, 2013, 5(6):451-459.
- [28] Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community[J]. *Circulation*, 2010, 121(2):200-207.
- [29] Tada H, Shiffman D, Smith JG, et al. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(10):2856-2862.
- [30] Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12):1200-1210.
- [31] Malik R, Bevan S, Nalls MA, et al. Multilocus genetic risk score associates with ischemic stroke in case-control and prospective cohort studies[J]. *Stroke*, 2014, 45(2):394-402.
- 收稿日期:2015-08-25