

## 心房颤动患者的脑卒中风险评估及危险因素的最新进展

魏言昭 唐艳红

(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】** 心房颤动是脑卒中最重要病因之一, 心房颤动患者往往左心房功能不全, 血流淤滞, 易生成血栓。目前通行的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分仅从临床特征描述了卒中风险, 临床上的情况往往更复杂, 实际得分为低危的患者整体卒中发生率仍高于建议抗凝阈值, 相同得分的因素对于卒中影响的程度也不尽相同。心房颤动患者卒中风险的评估角度可进一步优化, 风险因素的列入和权重也仍有讨论空间。现重点探讨临床上心房颤动患者卒中风险的评估问题。

**【关键词】** 心房颤动; 卒中; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc; 卒中风险评估; 卒中危险因素

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.018

## Stroke Risk Evaluation and Risk Factors in Patients with Atrial Fibrillation

WEI Yanzhao, TANG Yanhong

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

**【Abstract】** Atrial fibrillation is one of the most prominent risk factor for stroke events. Atrial fibrillation impairs atrial systolic function which causes blood retention, ultimately resulting in thrombogenesis. The current CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score only describes the stroke risk from the clinical characteristics, and the clinical situation is often more complex. The overall stroke incidence of patients with low-risk score is still higher than the recommended anticoagulation threshold, and the factors with the same score have different degrees of impact on stroke. The evaluation angle of stroke risk in patients with atrial fibrillation can be further optimized, and the inclusion and weight of risk factors still have room for discussion. This review focuses on the evaluation of stroke risk in patients with atrial fibrillation.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Stroke; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc; Stroke risk evaluation; Stroke risk factor

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常之一, 房颤患者的卒中发生率为 5%, 有 14% 的卒中事件由心源性因素引起, 超过 50% 心源性栓塞源自房颤<sup>[1-2]</sup>。瓣膜性房颤患者卒中风险为 17%, 是抗凝治疗的绝对适应证, 无需进一步行卒中风险评估, 而非瓣膜性房颤则根据 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 得分判断是否给予抗凝治疗。房颤造成血栓生成是内皮细胞损伤、炎症和氧化应激损伤的总和, 是局部结构、全身状态和血流动力学的共同作用。房颤造成的卒中预后差, 致死率高, 一般房颤患者症状发作时间达到 48 h 即可形成血栓, 复律后 72 h 内仍处于卒中高危期, 复律后仍需抗凝。中国有 48.8% 的房颤患者抗凝充足。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 0 分和 1 分人群的整体年卒中发生率分别为 1.09% 和 1.71%, 而从统计学出发, 高于 1% 的群体卒中发生率

则应启动抗凝治疗。另有研究也证实 20%~30% 房颤合并卒中患者 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分为低危。由于无症状房颤不纳入统计口径, 实际房颤合并卒中的概率可能更高。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评估因素来源单一, 若结合临床病理特征、生物标志物和高危基因检测, 将更好地识别“真正卒中高危”人群。

### 1 基于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 的评估方法

相较于最初的 CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 大幅增加了高危患者的检出率, 但预测能力尚不足(C 指数 < 0.7)。保留 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 主体的改良版本则较原版本统计效力有着部分提高。

#### 1.1 R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>

R<sub>2</sub>(renal risk) 指肾病风险。肾小球滤过率 < 60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>) 的患者房颤发病率远高于一般

基金项目: 国家自然科学基金(U1504802)

通信作者: 唐艳红, E-mail: wurmheart@vip.163.com

人群<sup>[3-4]</sup>。临床需考虑肾功能不全导致抗凝药物蓄积,应合理调整剂量。肾病风险严重的单危险因素结合 HAS-BELD 出血风险患者应尽量抗凝治疗, $R_2$ CHADS<sub>2</sub>在合并至少两个卒中风险因素的情境下预测效力优于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分<sup>[5-7]</sup>。

## 1.2 P<sub>2</sub>-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

P2 指异常 P 波轴 (P-wave axis, PWA), 是反映除极化期心房电轴方位的心电图指标, 与心房的结构和功能有关。若 PWA 未处于正常区间, 卒中风险增高。P<sub>2</sub>-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 对评价对象无特殊要求, 应注意使用长时程心电图作为参考<sup>[8]</sup>。

## 2 卒中风险评估的非 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 方法

### 2.1 GARFIELD-AF 评分

GARFIELD-AF 评分对非瓣膜性房颤患者卒中患病风险和全因死亡风险的预测能力优于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, 尤其在高危 (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 4 分) 和低危人群 (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc < 2 分) 的表现好于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分<sup>[4]</sup>。GARFIELD-AF 评估相对繁琐, 应用华法林抗凝的患者中, 其预测效果并不差于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc。

### 2.2 ABC 评分

ABC 评分重视生物标志物水平对卒中预测的价值。年龄、卒中/短暂性脑缺血发作史、N 末端脑钠肽前体以及高敏心肌肌钙蛋白 I 对卒中预测的区分

度和一致性均好于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, 即使删除卒中/短暂性脑缺血发作史 (ABC 评分中权重最高的危险因素), ABC 评分的风险预测能力依旧显著好于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, 针对低危患者 (年卒中发生率 < 1%), ABC 评分是比 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 更灵敏的预测模型<sup>[2]</sup>。

### 2.3 ATRIA 评分

ATRIA 评分额外对既往卒中史和年龄重新加权。ATRIA 评分的统计学 C 值显著高于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, 尤其在预测致死性卒中事件上 ATRIA 评分的表现更好<sup>[9]</sup>。然而 ATRIA 评分在识别卒中低危患者的表现相对欠佳, ATRIA 评分低危组的年卒中发生率为 2.9%, 远高于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 低危组 1.7% 的年卒中发生率。

### 2.4 房颤基因风险评分

目前已发现了超过 113 个单核苷酸多态性与卒中存在强相关性<sup>[10]</sup>。房颤卒中风险基因评分 (atrial fibrillation gene risk score, AF-GRS) 包含其中 12 个 (或 10 个) 效应量最高的单核苷酸多态性。AF-GRS 分级的有效预测周期长, 对于无临床症状的隐匿性卒中的筛选效果较好, 可评价 15 年内的卒中风险水平。目前大多数评分均缺乏长期评估的准确性<sup>[10-11]</sup>。房颤患者卒中风险评分的适用特征见表 1。

表 1 房颤患者卒中风险评分的适用特征

| 评分                                    |  | 适用对象               | 优点  | 缺点  |
|---------------------------------------|--|--------------------|---|---|
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> 评分   | R <sub>2</sub> CHADS <sub>2</sub> (1.1)                      | 合并多风险因素的高卒中风险人群    | 强调了肾损伤和卒中的关联, 高风险得分人群中卒中准确度较高   | 缺乏对年龄的重加权, 纳入风险因子数量少, 低风险人群中卒中分辨率较低                                       |
|                                       | P <sub>2</sub> -CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (1.2) | 低卒中风险房颤患者的短期卒中事件预测 | 可行性高, 短期预测稳定性高, 该评分可尽量避免 CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 评分为 1 分时抗凝指征不明的情况 | 异常 P 波指数的存在具有一定的偶然性, 可被短期的心电图监测所忽略  |
| 非 CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> 评分 | GARFIELD-AF (2.1)  | 未服用抗凝药物的房颤患者或初诊患者  | 适用人群广, 对卒中风险筛选的敏感性较高  | 过于复杂, 不利于随访和床旁检查。易受到其他因素如服用抗凝药物等的影响                                       |
|                                       | ABC (2.2)  | 合并一个危险因素以上的中高危患者   | 指标的稳定性高, 可预测远期卒中风险 (3~6 年)  | 在卒中低危人群中其预测效力略不及 CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, 是否服用抗凝药物对预测结果有干扰 |
|                                       | ATRIA (2.3)  | 合并多风险因素的高卒中风险人群    | 对严重卒中的预测能力较好, 突出了高龄和卒中史这两个最常见的诱因对卒中事件的影响  | 操作复杂, 亚洲人群普适性不高, 对低危卒中患者的风险评估灵敏度低   |
|                                       | AF-GRS (2.4)   | 无特殊要求              | 远期预测可靠 (15 年), 预测准确性高, 独立性好, 完善潜力巨大   | 卒中基因风险可能存在种族和地域差异, 对目前的关键基因了解有限   |

### 3 其他重要卒中危险因素

#### 3.1 房颤发作的持续时间

持续性房颤的心房血泵功能较阵发性房颤更差,血流淤滞及内膜改变更明显,血栓形成与脱落的机会更大。若房颤发作持续时间 > 48 h, 1 年内卒中风险可增加至偶发性房颤患者的 2 倍,尤其是左心耳血栓形成的概率大大增加。房颤发作的持续时间是重要的卒中危险因素,如果房颤发作的持续时间长,长期来看即使复律后也并不意味着卒中风险更低,仍需坚持抗凝治疗<sup>[12-13]</sup>。

#### 3.2 左心房内径

左心房内径是心房重构的重要指标<sup>[14]</sup>,但三维空间下超声指标左心房内径反映左心房重构的真实情况的独立性不高,易受其他因素的影响,需医师借助自身经验,再使用左心房内径指导是否抗凝治疗<sup>[15-16]</sup>。若不伴随其他重要危险因素,单纯左心房内径异常并不建议作为抗凝治疗的依据。

#### 3.3 左心耳形态

有 90% 的心源性卒中的栓子来源于左心耳,左心耳分叶越多,卒中风险越高,也有学者认为应使用心耳分叶数目区分其复杂程度<sup>[17-18]</sup>。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 ~ 1 分的低危群体中左心耳形态的预测效力最高,在判断左心耳形态与卒中风险时无须考虑心耳容量<sup>[19-20]</sup>。

### 4 特殊类型房颤合并卒中及其处理策略

#### 4.1 亚临床房颤的卒中

亚临床房颤的实际发生率高于症状性房颤,但卒中风险比一般性房颤低,且症状隐匿<sup>[21]</sup>。年龄 > 65 岁,CHADS<sub>2</sub> ≥ 1 分,发作时间 > 24 h 或虽发作失常 < 24 h 但同时存在其他高危因素如近期有卒中史的亚临床房颤患者,须长期口服抗凝药物<sup>[22-23]</sup>。

#### 4.2 房颤合并非心源性卒中

约 1/3 的房颤合并卒中为非心源性卒中,共分为四类:确定的心源性卒中、疑似心源性血栓(cardiogenic embolism, CE)、疑似腔隙性脑卒中和疑似血管粥样硬化性脑卒中<sup>[24]</sup>。口服抗凝药物对 CE 效果好,但对非 CE 效果不稳定。阿司匹林预防非 CE 卒中的效果优于华法林,华法林预防 CE 卒中的效果优于阿司匹林。腔隙性脑卒中患者卒中复发率较高,应注意血管病变导致的卒中患者口服抗凝药物造成出血的情况较常见,抗血小板治疗造成出血情况较多。不推荐经典的抗血小板药和抗凝药物联用,易发生出

血事件<sup>[25]</sup>。

### 5 研究展望和总结

合理的抗凝措施是预防卒中的重要手段,在中国,对房颤的治疗普遍抗凝严重不足。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 < 2 分的患者占总房颤人数的 21.7%,卒中发生率为 5% ~ 7%,其中 50% 以上的患者未经任何抗栓治疗<sup>[17-18]</sup>。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 单一模块的评估已无法适应目前越来越复杂的临床情境。而过分复杂的评分往往会增加误差的可能性,故不提倡过分增加卒中的危险因素。在控制权重因素总数的前提下,若一个指标不足以反映某个特定的风险源情况,则可考虑“一揽子指标”多维评估,做到“因人制宜”。值得注意的是,房颤与卒中互相影响,临床上也需注意卒中患者的房颤负荷升高风险<sup>[26]</sup>。

**利益冲突** 不存在任何利益冲突。

### 参考文献

- [1] 李永青. 低危非瓣膜性房颤患者发生血栓栓塞事件的影响因素分析[D]. 广州医科大学, 2020.
- [2] Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score; a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(20):1582-1590.
- [3] Halperin LF, Lee MK, Liew J, et al. Anticoagulation for patients with atrial fibrillation and end stage renal disease on dialysis; a national survey[J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(6):924-928.
- [4] Dalggaard F, Pieper K, Verheugt F, et al. GARFIELD-AF model for prediction of stroke and major bleeding in atrial fibrillation; a Danish nationwide validation study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(11):e033283.
- [5] Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation; the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study[J]. *Circulation*, 2009, 119(10):1363-1369.
- [6] Bautista J, Bella A, Chaudhari A, et al. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation; extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure[J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(2):226-231.
- [7] Avgil Tsadok M, Berliner Senderey A, Reges O, et al. Comparison of stroke risk stratification scores for atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(11):1828-1834.
- [8] Maheshwari A, Norby FL, Roetker NS, et al. Refining prediction of atrial fibrillation-related stroke using the P<sub>2</sub>-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score[J]. *Circulation*, 2019, 139(2):180-191.
- [9] Asperg S, Chang Y, Atterman A, et al. Comparison of the ATRIA, CHADS<sub>2</sub>, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(42):3203-3210.
- [10] 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.

- [11] 金慧,张振刚,袁晓晨.非瓣膜性心房颤动卒中风险评估研究进展[J].国际心血管病杂志,2019,46(6):324-327.
- [12] Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(5):474-480.
- [13] Israel CW, Grönfeld G, Ehrlich JR, et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device; implications for optimal patient care[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(1):47-52.
- [14] Ogata T, Matsuo R, Kiyuna F, et al. Left atrial size and long-term risk of recurrent stroke after acute ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8):e006402.
- [15] Broughton ST, O'Neal WT, Salahuddin T, et al. The influence of left atrial enlargement on the relationship between atrial fibrillation and stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(6):1396-1402.
- [16] Lai CL, Chien KL, Hsu HC, et al. Left atrial dimension and risk of stroke in women without atrial fibrillation: the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study[J]. *Echocardiography*, 2011, 28(10):1054-1060.
- [17] 孙艺红,胡大一.非瓣膜病心房颤动患者全球抗凝注册研究中国亚组基线数据分析[J].中华心血管病杂志,2014,42(10):846-850.
- [18] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会房颤卒中防治专业委员会,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.中国心源性卒中防治指南(2019)[J].中华心律失常学杂志,2019,23(6):463-484.
- [19] 杨英,扶泽南,杨龙,等.左心耳结构复杂性与非瓣膜性心房颤动患者左心耳血栓形成的关系[J].中国循环杂志,2020,35(3):277-281.
- [20] Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(2):337-343.
- [21] Healey JS, Alings M, Ha A, et al. Subclinical atrial fibrillation in older patients[J]. *Circulation*, 2017, 136(14):1276-1283.
- [22] Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(10):1114-1130.
- [23] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38):2893-2962.
- [24] Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(1):39-43.
- [25] Jia B, Lynn HS, Rong F, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(4):368-374.
- [26] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1319-1330.

收稿日期:2021-05-21

(上接第 1015 页)

- [31] Taylor CA, Gaur S, Leipsic J, et al. Effect of the ratio of coronary arterial lumen volume to left ventricle myocardial mass derived from coronary CT angiography on fractional flow reserve[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2017, 11(6):429-436.
- [32] Benetos G, Buechel RR, Goncalves M, et al. Coronary artery volume index: a novel CCTA-derived predictor for cardiovascular events[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(4):713-722.
- [33] Seitun S, Clemente A, de Lorenzi C, et al. Cardiac CT perfusion and FFRCTA: pathophysiological features in ischemic heart disease[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(6):1954-1978.
- [34] 乔红艳,许棚棚,卢佳庆,等.基于冠状动脉 CT 血管成像的斑块定量分析及血流储备分数预测斑块进展的研究[J].中华放射学杂志,2020,54(10):934-940.
- [35] Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(41):3701-3711.
- [36] Duguay TM, Tesche C, Vliegenthart R, et al. Coronary computed tomographic angiography-derived fractional flow reserve based on machine learning for risk stratification of non-culprit coronary narrowings in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(8):1260-1266.
- [37] Lee JM, Choi G, Koo BK, et al. Identification of high-risk plaques destined to cause acute coronary syndrome using coronary computed tomographic angiography and computational fluid dynamics[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(6):1032-1043.
- [38] Qiao HY, Li JH, Schoepf UJ, et al. Prognostic implication of CT-FFR based functional SYNTAX score in patients with de novo three-vessel disease[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, jeaa256. DOI:10.1093/ehjci/jeaa256.
- [39] Kolossváry M, Cecco CND, Feuchtnner G, et al. Advanced atherosclerosis imaging by CT: radiomics, machine learning and deep learning[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2019, 13(5):274-280.

收稿日期:2021-04-28