

窦性心律心力衰竭患者脑卒中风险评估的研究进展

孙瑶¹ 杨志明^{1,2}

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西 太原 030000)

【摘要】 即使不合并心房颤动或心房扑动, 心力衰竭(HF)患者发生脑卒中及其他血栓栓塞事件的风险也会增加。目前指南推荐合并心房颤动的 HF 患者使用口服抗凝药物, 然而预防性抗凝是否能使窦性心律 HF 患者获益尚不清楚。较早的随机试验指出华法林可降低此类患者缺血性脑卒中的发生率, 该益处被高出血风险所抵消。然而这些试验包括了所有窦性心律 HF 患者, 仍存在高卒中风险的患者亚群可能从抗凝治疗中获得临床净收益。现通过回顾和总结目前对窦性心律 HF 患者进行脑卒中风险分层的工具和方法, 来识别可能从抗凝治疗中获益的患者亚群, 权衡脑卒中和出血风险, 考虑是否向患者推荐使用抗凝药物。

【关键词】 心力衰竭; 窦性心律; 脑卒中; CHA₂DS₂-VASc 评分; 口服抗凝药物

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.011

Risk of Stroke in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm

SUN Yao¹, YANG Zhiming^{1,2}

(1. *The Second Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China*)

【Abstract】 Patients with heart failure experience an increased risk of thromboembolic events including stroke, even without atrial fibrillation or atrial flutter. Current guidelines recommend oral anticoagulants for patients when atrial fibrillation is present, however, the benefits of this therapy in patients with heart failure and sinus rhythm are unclear. Early randomized trials showed that warfarin reduced the incidence of ischemic stroke in patients with heart failure and sinus rhythm, but the benefits were offset by the higher blood risk. However, these trials included all patients with heart failure in sinus rhythm, and a subset of patients who remain at high risk for stroke may receive a net clinical benefit from anticoagulation. The purpose of this paper is to identify subgroups of patients who may benefit from anticoagulation by reviewing and summarizing current tools and methods for risk stratification of stroke in patients with heart failure and sinus rhythm. Clinical doctors may consider whether or not to recommend anticoagulation for these patients after weighing the risk of stroke and bleeding.

【Key words】 Heart failure; Sinus rhythm; Stroke; CHA₂DS₂-VASc score; Oral anticoagulants

心力衰竭(heart failure, HF)是多种心脏疾病的临床终末阶段, 治疗手段的进步和人口老龄化使心脏病患者的生存期延长, HF 发病率也逐渐升高, 预计到 2030 年 HF 的发病率将增加 46%^[1]。任何病因的 HF 都与内皮功能障碍、凝血酶相关通路的激活、高凝血症和炎症有关^[2]。即使在不合并心房颤动(atrial fibrillation, Af)或心房扑动时, 这些机制也会增加血栓栓塞的风险, 其中脑卒中是 HF 的严重并发症, 增加致死率和致残率。有研究^[3]表明, 窦性心律的 HF 患者发生缺血性脑卒中的风险是非 HF 患者的 1.5~2.1 倍, 发生静息性脑卒中的风险是其 2~4 倍^[1,4]。然而, 目前的指南只推荐对有 Af 或其他抗凝适应证的 HF 患者进行抗凝治疗, 如既往有血栓栓塞史或人工瓣膜置换术史, 没有基于射血分数的抗凝推荐方案^[5]。正确

评估 HF 患者发生脑卒中事件的风险, 对判断和评估抗凝治疗的利弊以及对患者预后做出准确估测意义重大。现综述窦性心律 HF 患者发生脑卒中的风险分层, 着重强调 CHA₂DS₂-VASc 评分及超声心动图表现、D-二聚体、体重指数(body mass index, BMI)等临床常见指标的预测意义, 为抗凝治疗何时能使这类患者受益提供了方向。

1 病理生理学机制

1.1 血栓栓塞状态

血栓形成的三要素, 即血流缓慢、血管内皮功能障碍和高凝状态, 可以解释 HF 患者血栓栓塞事件[缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、外周动脉栓塞]的易感性^[6]。

心输出量降低、右心充盈压升高以及功能活动性

下降,会导致整个心血管系统血流缓慢。心脏扩张、心房肌和心室肌收缩力降低和心腔内压力升高进一步加剧了血栓的形成^[7]。这与 Af 合并血栓的机制类似,所以有必要解释这样的血栓栓塞可以在不伴有 Af 或心肌收缩功能障碍的 HF 中发生,来证明 HF 本身可以引起缺血性脑卒中。因此,除了血流缓慢这一要素之外,对血管壁损伤和血液成分异常等也进行了大量的研究^[8]。

一氧化氮是血管舒张因子,是内皮细胞释放的有效血管舒张剂,对保持血管稳态起着关键作用。在受损的内皮细胞中,内皮源性一氧化氮的释放受到抑制^[9],引起外周血管收缩,同时促进单核细胞和血小板黏附到血管内皮表面,导致血栓栓塞事件的发生。非对称性二甲基精氨酸(内皮型一氧化氮合酶抑制剂)水平的升高抑制了内皮结合的细胞外超氧化物歧化酶的活性,并改变了 miRNA 的表达,而 miRNA 在维持血管完整性和调节血管发育中起着至关重要的作用,因此导致了内皮功能障碍^[10]。

HF 患者的血液成分异常,处于血栓形成前状态,如血小板功能亢进、凝血酶生成增加和纤溶功能受损,而激活的交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和全身炎症则强化了这种状态。在射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者体内也发现了这种血栓形成前状态,因此,在 HF 中观察到的血液高凝状态与收缩功能障碍无关。

1.2 低灌注状态

有数据^[11]显示,慢性 HF 患者可能存在脑血流量异常,这种低灌注状态是由 HF 的低心输出量 and 大脑自我调节能力受损引起的。HF 患者体内二氧化碳水平波动和脑血管反应性(脑血管对高二氧化碳水平的反应)也存在异常^[12-13]。在低灌注状态下,由深穿透动脉供应,缺乏侧支血流,或位于大脑前、中、后动脉交界处的大脑特定区域,容易发生缺血性损伤。HFpEF 中动脉僵硬度增加和血管舒张储备减少^[14]可以引起脑血流减少,但是目前尚缺乏探讨 HFpEF 患者脑血流变化的研究。

2 脑卒中风险评估

Chou 等^[15]的一项队列研究表明 HF 本身是缺血性脑卒中的独立危险因素,然而目前并未有大型随机临床试验证据支持窦性心律 HF 患者预防性使用口服抗凝药物(oral anticoagulants, OACs)。有一些临床试验^[16-19]报道了华法林可降低此类患者尤其是射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者缺血性脑卒中的发生率,然而与

之伴随出现的是高出血风险。但这些试验包括了所有 HF 患者,仍存在高缺血性脑卒中风险的患者亚群可能从抗凝治疗中获得临床净收益。因此,在权衡脑卒中和出血风险的前提下,是否向患者推荐使用 OACs 是临床医生需要解决的难题。

2.1 CHA₂DS₂-VASc 评分

2.1.1 CHA₂DS₂-VASc 评分的运用

CHA₂DS₂-VASc 评分(充血性 HF、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、脑卒中或一过性脑缺血发作史、血管疾病、年龄 65 ~ 74 岁、女性)是目前美国和欧洲指南预测非瓣膜性 Af 血栓栓塞风险的首选方法,它主要识别可能导致 Af 患者发生血栓栓塞的上游危险因素。多项研究表明,CHA₂DS₂-VASc 评分可能有助于窦性心律 HF 患者的脑卒中风险分层。一项针对 136 545 例住院 HF 患者的研究^[20]表示,无论是否合并 Af,CHA₂DS₂-VASc 评分对血栓栓塞并发症(缺血性脑卒中、TIA、外周动脉栓塞)的预测效果一样好。Marzouka 等^[21]的一项回顾性分析表明,CHA₂DS₂-VASc 评分预测窦性心律 HF 患者脑卒中风险(AUC = 0.62, 95% CI 0.60 ~ 0.64)与合并 Af(AUC = 0.59, 95% CI 0.56 ~ 0.62)的预测能力相似。COMMANDER HF 研究^[22]指出 CHA₂DS₂-VASc 评分在窦性心律 HF 患者的缺血性脑卒中/TIA 发作风险预测方面具有中等的准确性。由于 CHA₂DS₂-VASc 评分的预测准确性不高,限制了其在 HF 患者脑卒中风险分层方面的临床应用。然而该评分具有较高的阴性预测价值(92%, 95% CI 91% ~ 93%),可能是识别低脑卒中风险患者的有用工具^[23]。

由于 CHA₂DS₂-VASc 评分是基于 Af 患者的研究,其未纳入的临床参数可能对窦性心律 HF 患者缺血性脑卒中风险的预测有附加价值。Hai 等^[24]的研究指出,将慢性缺血性心脏病和慢性肾脏病纳入 CHA₂DS₂-VASc 评分显著增加了其预测血栓栓塞(缺血性脑卒中、TIA、外周动脉栓塞)的 ROC 曲线下面积($P = 0.022$)。Li 等^[25]研究发现大量缺血性脑卒中/TIA 事件发生在男性,这与早期大量证据表明的男性缺血性脑卒中/TIA 的发病率较高,而女性 Af 的发病率较高一致。因此,可将 CHA₂DS₂-VASc 评分中的女性改为对男性进行评分,这种改良的评分可能是非 Af 患者缺血性脑卒中/TIA 风险更好的预测指标。

有证据表明,CHA₂DS₂-VASc 评分分值的增加伴随出血风险的增加,这很可能与出血和脑卒中的共同风险因素重叠有关。最近一项针对 4 000 多例 Af 患者的队列研究^[26]比较了 CHA₂DS₂-VASc 评分与 HAS-BLED 评分对出血的预测准确性,结果显示,对于未经抗凝的患者,这两种评分对大出血的预测价值相似。

因此,也许在窦性心律 HF 患者中,CHA₂DS₂-VASc 评分不仅可以进行脑卒中风险分层,还可以对出血风险进行分层。然而,还需要更多的证据来评估 CHA₂DS₂-VASc 评分在窦性心律 HF 患者队列中的预测准确性和临床实用性。

2.1.2 CHA₂DS₂-VASc 评分中各要素的独立预测作用

高血压是 HF 患者常见的共病,大多数已证实能改善这一人群预后的药物都有降低血压的潜力。然而有研究^[27]表明,收缩压和高血压史并不是 HF 患者脑卒中风险的独立预测因子。对于 HF 患者,尤其是 HFpEF,血压的控制目标仍需要大样本临床试验来进一步研究。HFpEF 脑卒中模型中的独立预测因子包括既往脑卒中、年龄、接受胰岛素治疗的糖尿病和男性,这与 HFrEF 脑卒中模型中的 5 个独立预测因子重叠(既往脑卒中、年龄、接受胰岛素治疗的糖尿病、BMI 和纽约心功能分级),其中糖尿病具有最强的预测作用^[15]。

2.2 D-二聚体

D-二聚体是纤维蛋白降解产物之一,可以反映血管内凝血。一项对 COMMANDER-HF 进行分析的临床试验^[28]研究了窦性心律且合并冠状动脉疾病的 HFrEF 患者体内血浆 D-二聚体水平与脑卒中和其他血栓事件、出血与致命事件的风险之间的关系,以及其浓度是否可以预测口服利伐沙班(2.5 mg, 2 次/d)的疗效。结果发现血浆 D-二聚体浓度最高的 1/3 患者年龄较大, BMI、血压、血红蛋白、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)较低。较高的血浆 D-二聚体浓度与死亡率、脑卒中和静脉血栓栓塞率升高独立相关。利伐沙班降低了患者脑卒中的风险,但其益处可能仅限于 D-二聚体浓度 > 515 ng/mL 的患者。未来仍需要更多的大型临床试验来证实血浆 D-二聚体水平是否与窦性心律 HF 患者脑卒中风险增高有关。

2.3 BMI

高 BMI 引起 2/3 的死亡都是心血管疾病所致。一项孟德尔随机化研究^[29]指出基因预测 BMI 与 8 种心血管疾病的发生呈显著正相关,包括主动脉瓣狭窄、HF、深静脉血栓、高血压、外周血管疾病、冠状动脉疾病、Af 和肺栓塞。虽然肥胖是心血管疾病的一个危险因素,但在 HF 患者中,较高的 BMI 与较长的无事件生存期相关^[30]。这种传统心血管危险因素与慢性 HF 患者不良临床结局之间的联系被称为反向流行病学。Abdul-Rahim 等^[27]的研究发现低 BMI 和 HFpEF 患者

较高的脑卒中风险相关。

2.4 超声心动图表现

Park 等^[31]的回顾性研究纳入了来自 3 家医院的 2 461 例窦性心律的急性 HF 患者,主要观察结局是新发脑卒中,结果发现,发生脑卒中的患者左心房直径较大($P = 0.031$),左心房整体纵向应变(left atrial global longitudinal strain, LAGLS)较低($P = 0.010$)。在单因素分析中,左心房直径、左心房容积指数和 LAGLS 是脑卒中的显著危险因素。在多因素分析中,LAGLS 每下降 1% 与脑卒中风险增加 3.8% 相关($HR = 1.038$, 95% CI 1.013 ~ 1.065, $P = 0.003$)。LAGLS < 14.5% 的患者在调整其他显著变量后,发生脑卒中的风险约为其他患者的两倍。此外,低 LVEF、慢血流模式、左心室限制性充盈模式,也与缺血性脑卒中的风险增加相关^[7]。

2.5 脑卒中预测因素

一项针对亚洲 HF 患者的前瞻性、观察性多中心队列研究^[32]发现大多数脑卒中发生在 HF 诊断或失代偿发作后相对较短的时间内,66.2% 的脑卒中发生在 HF 住院后的第一年。这与之前丹麦的研究^[23]结果相似,因此,早期干预对预防 HF 患者脑卒中的发生至关重要。对无 Af 或心房扑动的 HF 患者,合并癌症与缺血性脑卒中的发生呈显著负相关,这可能与竞争性死亡风险相关;低收入、低城市化与该类患者发生缺血性脑卒中有显著关联,这受到医疗资源、疾病预防意识及药物依从性的影响^[15]。

3 窦性心律 HF 患者 OACs 的选择

Hopper 等^[33]的 meta 分析证实,在窦性心律 HFrEF 患者的安慰剂对照试验中,出血风险的增加超过了预防缺血性脑卒中的获益。在 COMMANDER-HF 试验中,低剂量利伐沙班(2.5 mg, 2 次/d)并没有增加 HFrEF 和慢性冠脉综合征患者的预后获益,该试验旨在评估利伐沙班在降低 HF 合并冠心病患者 HF 失代偿发作后死亡、心肌梗死或脑卒中风险方面的有效性和安全性^[34]。相反,在 COMPASS 试验的一项非预先指定的亚组分析^[35]中,在阿司匹林的基础上加用低剂量利伐沙班与 HF(主要是射血分数轻度降低的 HF 或 HFpEF)患者缺血事件的减少有关。基于以上数据,2021 年 ESC 指南^[36]提出没有数据支持对不伴有阵发性 Af 病史的窦性心律 HF 患者进行常规抗凝治疗,然而可考虑在伴有慢性冠脉综合征或外周动脉疾病的 LVEF > 40% 的窦性心律 HF 患者中使用低剂量利伐沙班,前提是这些患者有较高的脑卒中风险,但无大出血风险。

4 未来研究方向

总之,CHA₂DS₂-VASc 评分较高的窦性心律 HF 患者发生缺血性脑卒中的风险更高,将慢性缺血性心脏病及慢性肾脏病纳入评分可以提高其预测价值。此外,高血浆 D-二聚体水平、低 BMI、LAGLS < 14.5% 以及 HF 失代偿发作后的短时间内其脑卒中风险可能也会增高。未来仍需要更多的证据来评估 CHA₂DS₂-VASc 评分以及上述指标在窦性心律 HF 患者队列中的脑卒中预测准确性和临床实用性。对于高脑卒中风险的窦性心律 HF 患者,在权衡出血风险之后,使用 OACs 可能是一种有效的脑卒中预防策略,这种观点需要进一步的大规模随机对照试验来证实。另外,目前研究抗凝治疗是否能使窦性心律 HF 患者获益的大型临床试验,均以全因死亡率为主要结局,其中占比较高的心血管原因死亡如猝死、HF 恶化、心肌梗死等无法通过使用抗凝药物来降低风险,因此,选择对抗血栓治疗敏感的终点可能是未来抗血栓治疗益处试验中的一个重要考虑因素。

参考文献

- [1] Lardizabal J, Deedwania P. Atrial fibrillation in heart failure[J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(5): 987-1000.
- [2] Borisssoff JJ, Spronk HM, Heeneman S, et al. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis' maze? [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(3): 392-403.
- [3] Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J, et al. Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study [J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1161-1168.
- [4] Scherbakov N, Haessler KG, Doehner W. Ischemic stroke and heart failure: facts and numbers[J]. *ESC Heart Fail*, 2015, 2(1): 1-4.
- [5] Rivas A, Lauw MN, Schnabel RB, et al. Stroke and thromboembolism in patients with heart failure and sinus rhythm: a matter of risk stratification[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(6): 871-878.
- [6] Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(5): 1424-1426.
- [7] Lin AY, Dinatolo E, Metra M, et al. Thromboembolism in heart failure patients in sinus rhythm: epidemiology, pathophysiology, clinical trials, and future direction [J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(4): 243-253.
- [8] Kim W, Kim EJ. Heart failure as a risk factor for stroke[J]. *J Stroke*, 2018, 20(1): 33-45.
- [9] Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(1): 21-30.
- [10] Santulli G. MicroRNAs and endothelial (Dys) function [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(8): 1638-1644.
- [11] Havakuk O, King KS, Grazette L, et al. Heart failure-induced brain injury[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(12): 1609-1616.
- [12] Derdeyn C, Videen TO, Yundt KD, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction stages of cerebral haemodynamic impairment revisited [J]. *Brain*, 2002, 125(3): 595-607.
- [13] Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, et al. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure[J]. *Eur Respir J*, 2002, 19(1): 37-40.
- [14] Weber T, Wassertheurer S, O'Rourke MF, et al. Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(18): 1874-1883.
- [15] Chou YL, Liou JT, Cheng CC, et al. The association of ischaemic stroke in patients with heart failure without atrial flutter/fibrillation [J]. *Heart*, 2020, 106(8): 616-623.
- [16] Cokkino DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, et al. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(4): 428-432.
- [17] Pulicino PM, Thompson JL, Sacco RL, et al. Stroke in heart failure in sinus rhythm: the warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction trial [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(1): 74-78.
- [18] Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure [J]. *Am Heart J*, 2004, 148(1): 157-164.
- [19] Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial [J]. *Circulation*, 2009, 119(12): 1616-1624.
- [20] Wolsk E, Lamberts M, Hansen ML, et al. Thromboembolic risk stratification of patients hospitalized with heart failure in sinus rhythm: a nationwide cohort study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(8): 828-836.
- [21] Marzouka GR, Rivner H, Mehta V, et al. The CHA₂DS₂-VASc score for risk stratification of stroke in heart failure with-vs-without atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2021, 155: 72-77.
- [22] Mehra M, Vaduganathan M, Fu M, et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(44): 3593-3602.
- [23] Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. Assessment of the CHA₂DS₂-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation [J]. *JAMA*, 2015, 314(10): 1030-1038.
- [24] Hai JJ, Chan PH, Chan YH, et al. Prediction of thromboembolic events in heart failure patients in sinus rhythm: the hong kong heart failure registry [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0169095.
- [25] Li J, Hidru TH, Yang X, et al. Risks of ischemic stroke/transient ischemic attack based on CHA₂DS₂-VASc scores in non-atrial fibrillation Chinese patients with sinus rhythm [J]. *Int Heart J*, 2021, 62(2): 312-319.
- [26] Poli D, Antonucci E, Pengo V, et al. Comparison of HAS-BLED and HAS-BED versus CHADS₂ and CHA₂DS₂ VASc stroke and bleeding scores in patients with atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(7): 1012-1016.
- [27] Abdul-Rahim AH, Perez AC, Macisaac RL, et al. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(10): 742-750.
- [28] Ferreira JP, Lam CSP, Anker SD, et al. Plasma D-dimer concentrations predicting stroke risk and rivaroxaban benefit in patients with heart failure and sinus rhythm: an analysis from the COMMANDER-HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(4): 648-656.
- [29] Larsson SC, Bäck M, Rees JMB, et al. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2): 221-226.
- [30] Saleh ZT, Lennie TA, Darawad M, et al. The health outcomes of inflammation and obesity in patients with heart failure [J]. *Heart Lung*, 2020, 49(6): 896-901.

- peptide concentrations[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(6):715-731.
- [27] Harrison TG, Shukalek CB, Hemmelgam BR, et al. Association of NT-proBNP and BNP with future clinical outcomes in patients with ESKD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2):233-247.
- [28] Khan SS, Ning H, Shah SJ, et al. 10-Year risk equations for incident heart failure in the general population[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(19):2388-2397.
- [29] Mehta R, Ning H, Bansal N, et al. Ten-year risk-prediction equations for incident heart failure hospitalizations in chronic kidney disease: findings from the chronic renal insufficiency cohort study and the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *J Card Fail*, 2022, 28(4):540-550.
- [30] Janus SE, Hajjari J, Chami T, et al. Multi-variable biomarker approach in identifying incident heart failure in chronic kidney disease: results from the chronic renal insufficiency cohort study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(6):988-995.
- [31] Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the american heart association[J]. *Circulation*, 2019, 139(16):840-878.
- [32] Plawecki M, Morena M, Kuster N, et al. sST2 as a new biomarker of chronic kidney disease-induced cardiac remodeling: impact on risk prediction [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:3952526.

收稿日期:2022-11-24

(上接第 531 页)

- [31] Park J, Hwang IC, Park JJ, et al. Left atrial strain to predict stroke in patients with acute heart failure and sinus rhythm[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(13):e020414.
- [32] Son MK, Lim NK, Park HY. Predicting stroke and death in patients with heart failure using CHA₂DS₂-VAsc score in Asia[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1):193.
- [33] Hopper I, Skiba M, Krum H. Updated meta-analysis on antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(1):69-78.
- [34] Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(14):1332-1342.
- [35] Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease[J]. *Circulation*, 2019, 140(7):529-537.
- [36] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.

收稿日期:2022-09-22