

# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分非高危的心房颤动患者 左心耳血栓形成的危险因素分析\*

赵义冬<sup>1,2</sup> 霍照美<sup>1,2</sup> 杨龙<sup>2</sup> 何炯红<sup>2</sup> 田野<sup>2</sup> 刘启方<sup>2</sup> 蒋智<sup>2</sup> 田水<sup>2</sup> 田龙海<sup>2</sup> 黄晶<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:分析 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分非高危的非瓣膜性心房颤动(AF)患者左心耳(LAA)血栓形成的相关危险因素。方法:连续入选拟行射频消融术治疗的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分低、中危的 AF 患者 320 例,收集病例资料和实验室检查结果。通过经食管超声心动图(TEE)判断有无 LAA 血栓形成,并据此将患者分为血栓组和无血栓组,分析 LAA 血栓形成的相关危险因素。结果:320 例 AF 患者中,16 例(5.0%)存在 LAA 血栓。血栓组患者平均年龄大于无血栓组[(62.7±12.1)岁:(53.1±11.0)岁,P=0.005],AF 病程长于无血栓组[48(12~84)个月:12(3~36)个月,P=0.001],非阵发性 AF(NPAF)、饮酒和充血性心力衰竭患者比例均高于无血栓组(62.5%:14.1%,P<0.001;81.3%:11.7%,P<0.001;18.8%:3.3%,P=0.022)。多因素 Logistic 回归分析显示,校正混杂因素后,年龄(OR=0.939,95%CI:0.888~0.993,P=0.035)、AF 病程(OR=1.023,95%CI:1.005~1.042,P=0.014)、NPAF(OR=9.251,95%CI:2.494~34.320,P=0.001)和饮酒(OR=16.015,95%CI:3.727~69.590,P<0.001)为 LAA 血栓形成的独立危险因素。结论:对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分非高危的 AF 患者,年龄、AF 病程、NPAF 和饮酒为 LAA 血栓形成的独立危险因素,该评分体系以外的卒中危险因素预测 LAA 血栓形成的价值更大。

**[关键词]** 左心耳;血栓形成;非瓣膜性心房颤动;危险因素 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.08.011

**[中图分类号]** R541.75 **[文献标志码]** A

## Risk factors of left atrial appendage thrombosis in patients with non-high-risk nonvalvular atrial fibrillation by using CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score

ZHAO Yidong<sup>1,2</sup> HUO Zhaomei<sup>1,2</sup> YANG Long<sup>2</sup> HE Jionghong<sup>2</sup>  
TIAN Ye<sup>2</sup> LIU Qifang<sup>2</sup> JIANG Zhi<sup>2</sup> TIAN Shui<sup>2</sup>  
TIAN Longhai<sup>2</sup> HUANG Jing<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Guizhou Medical University, Guiyang, 550025, China;<sup>2</sup>Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital)

Corresponding author: YANG Long, E-mail: yanglong1001@163.com

**Abstract Objective:** To analyze the risk factors of left atrial appendage (LAA) thrombosis in patients with

\* 基金项目:贵州省科技支撑计划(No:黔科合支撑[2017]2885);贵州省科学技术厅临床研究中心项目(No:黔科合平台人才[(2017)5405])

<sup>1</sup>贵州医科大学(贵阳,550025)

<sup>2</sup>贵州省人民医院心内科

通信作者:杨龙, E-mail: yanglong1001@163.com

[14] David-Neto E, Triboni AHK, Ramos F, et al. Evaluation of MDRD4, CKD-EPI, BIS-1, and modified Cockcroft-Gault equations to estimate glomerular filtration rate in the elderly renal-transplanted recipients [J]. Clin Transplant, 2016, 30(12): 1558-1563.

[15] Cartet-Farnier E, Goutelle-Audibert L, Maire P, et al. Implications of using the MDRD or CKD-EPI equation instead of the Cockcroft-Gault equation for estimating renal function and drug dosage adjustment in elderly patients [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2017, 31(1): 110-119.

[16] Holford NH, Buclin T. Safe and effective variability-a criterion for dose individualization [J]. Ther Drug Monit, 2012, 34(5): 565-568.

[17] Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban [J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(1): 1-6.

[18] Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians [J]. Drug Metab Rev, 2003, 35(2-3): 99-106.

[19] Mueck W, Kubitz D, Becka M, et al. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects [J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 76(3): 455-466.

[20] 门剑龙, 翟振国, 任静, 等. 利伐沙班治疗监测新进展 [J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 1-7.

(收稿日期: 2020-05-18)

non-high-risk nonvalvular atrial fibrillation (AF) by using CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. **Method:** A total of 504 AF patients with a low or moderate risk CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score undergoing first radiofrequency catheter ablation who were enrolled consecutively in this study. The medical history and laboratory examination results were collected. By transesophageal echocardiography, the patients were divided into the thrombus group and non-thrombus group according to whether LAA has thrombosis. The risk factors of LAA thrombosis were statistically analyzed. **Result:** Of the 320 patients studied, 16 (5.0%) had LAA thrombus. The mean age of patients in thrombus group was older than that in non-thrombus group [(62.7±12.1) years vs (53.1±11.0) years,  $P=0.005$ ], the AF course was longer than that in non-thrombus group [48 (12-84) months vs 12 (3-36) months,  $P=0.001$ ], the proportion of patients with non-paroxysmal atrial fibrillation (NPAF), drinking, and congestive heart failure were higher than that in the non-thrombus group (62.5% : 14.1%,  $P<0.001$ ; 81.3% : 11.7%,  $P<0.001$ ; 18.8% : 3.3%,  $P=0.022$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that age (OR=0.939, 95% CI: 0.888-0.993,  $P=0.035$ ), AF course (OR=1.023, 95% CI: 1.005-1.042,  $P=0.014$ ), NPAF (OR=9.251, 95% CI: 2.494-34.320,  $P=0.001$ ) and drinking (OR=16.015, 95% CI: 3.727-69.590,  $P<0.001$ ) were independent risk factors for LAA thrombosis. **Conclusion:** In AF patients with non-high-risk CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score age, AF course, NPAF and alcohol consumption are independent risk factors for LAA thrombosis, and the stroke risk factors other than CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score system are more valuable in predicting LAA thrombosis.

**Key words** left atrial appendage; thrombosis; nonvalvular atrial fibrillation; risk factor; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score

非瓣膜性心房颤动(AF)患者心源性卒中90%以上栓子来源于左心耳(LAA)<sup>[1-3]</sup>。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分是目前AF患者卒中危险评判的推荐标准,也是始动抗凝治疗与否的主要依据<sup>[4]</sup>。AF患者CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分越高,其卒中和LAA血栓形成的风险也越大。然而,除了CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分外,还有诸多其他危险因素与AF卒中和LAA血栓形成有关。本研究旨在探讨在CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分非高危的AF患者中,与LAA血栓形成相关的临床危险因素。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性连续选取2016年1月—2019年9月因AF拟于我院行导管消融术治疗的AF患者。入组条件:经常规体表心电图或动态心电图检查确诊为AF,并符合2014年AHA/ACC/HRS AF患者管理指南<sup>[1]</sup>,AF导管消融术治疗推荐级别为II b、II a或I类,且拟行导管消融术治疗的患者;CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分男性≤1分,女性≤2分。排除标准:瓣膜性AF、缺血性卒中急性期、有出血性卒中病史、急性冠状动脉综合征、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、严重肝、肾功能不全、感染性疾病、对造影剂过敏等患者。

### 1.2 观察指标

**1.2.1 一般资料** 通过我院病历系统收集入选患者的性别、年龄、AF类型、AF病程(精确至月)、入院前口服抗凝药物使用情况及住院期间的血压情况,既往有无吸烟、饮酒史,有无冠心病、高血压、糖尿病、血管疾病(陈旧性心肌梗死、外周动脉疾病或主动脉斑块)、卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)/血栓栓塞(TE)史,有无充血性心力衰竭(CHF)的症状及体征。

**1.2.2 生化指标** 记录患者入院后第1次检测的空腹血清葡萄糖、肌酐(Scr)、B型利钠肽(BNP),以及血浆纤维蛋白原(Fbg)浓度和凝血酶原时间国际标准化比值(INR)。

**1.2.3 影像学指标** 据经胸超声心动图结果,记录患者左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDd)和左房内径(LAD)结果。据头颅计算机断层扫描成像(CT)或磁共振判断有无脑梗死,胸片或胸部CT判断有无动脉硬化,冠状动脉CT成像或造影判断冠状动脉狭窄程度辅助冠心病诊断。

### 1.3 分组

据经食管超声心动图(TEE)检查结果,判断有无LAA血栓形成,依此将患者分为血栓组和无血栓组。

### 1.4 各项指标的界定标准

**1.4.1 AF分类** AF分类参照2016年欧洲心脏病学会(ESC)发布的AF管理指南<sup>[2]</sup>。为便于分析,本研究将AF分为阵发性AF(PAF,包括首诊AF、阵发性AF)和非阵发性AF(NPAF,包括持续性AF、长程持续性AF、永久性AF)。

**1.4.2 饮酒的界定** 饮酒史5年以上且目前未戒酒,平均酒精摄入量≥12 g/d(1 g酒精约等于白酒2~3 ml,葡萄酒5~10 ml,啤酒25~40 ml)者被界定为饮酒者<sup>[5]</sup>。

**1.4.3 吸烟的界定** 将WHO定义的“现在经常吸烟者”归为本研究的吸烟者,即连续或累计吸烟6个月以上,调查时吸烟量不少于1支/d者[WHO(1996) Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic]。

**1.4.4 有效抗凝的界定** 行TEE检查前口服华法林者血浆INR值≥2.0至少3周,或服推荐剂量新型口服抗凝药至少3周<sup>[2]</sup>。

**1.4.5 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分模型** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分<sup>[2]</sup>共包含性别、年龄、CHF、高血压、糖尿病、冠心病、卒中/TIA/TE 和血管疾病等 8 项危险因素,其中年龄 $\geq 75$ 岁、既往卒中/TIA/TE 每项评分为 2 分,年龄 $\geq 65$ 岁并 $< 75$ 岁和其余危险因素每项评分为 1 分。

### 1.5 统计学处理

运用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,对每组变量进行正态性检验及方差齐性检验。计量资料符合正态分布的以  $\bar{x} \pm s$  表示,单因素分析采用两独立样本 *t* 检验;若计量资料不符合正态分布,则以 M(Q1, Q3)表示,组间比较采用秩和检验。计数资料用例数和 % 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fish-

er 精确概率法检验。采用多因素 Logistic 回归分析探讨 LAA 血栓形成的独立危险因素。

## 2 结果

### 2.1 各变量的单因素分析结果

320 例 AF 患者中 LAA 血栓者 16 例(5%)。血栓组患者平均年龄大于无血栓组( $P=0.005$ ); AF 病程长于无血栓组( $P=0.001$ ); 饮酒、NPAF 和 CHF 患者比例均高于无血栓组(均  $P<0.05$ )。2 组患者性别、吸烟、高血压、糖尿病、冠心病、卒中/TIA/TE、血管疾病和有效抗凝比例、LAD、LVEDd、LVEF、血清 BNP 浓度、Scr 浓度以及血浆 Fbg 浓度的比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 血栓组和无血栓组临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinical data between thrombus group and non-thrombus group

项目	血栓组(16 例)	无血栓组(304 例)	<i>t</i> / <i>Z</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄/岁	62.7 $\pm$ 12.1	53.1 $\pm$ 11.0	2.814	0.005
病程/月	48(12,84)	12(3,36)	-3.400	0.001
男性	11(68.8)	200(65.8)	0.059	0.808
吸烟	7(43.8)	112(36.8)	0.311	0.577
饮酒	13(81.3)	52(17.1)	38.638	<0.001
NPAF	10(62.5)	43(14.1)	25.718	<0.001
高血压	4(25.0)	65(21.4)	—	0.756
糖尿病	0	8(2.6)	—	1.000
冠心病	0	16(5.3)	—	1.000
CHF	3(18.8)	10(3.3)	—	0.022
脑卒中/TIA/TE	0	6(2.0)	—	1.000
血管疾病	1(6.3)	23(7.6)	—	1.000
有效抗凝	0	6(2.0)	—	1.000
LAD/mm	31.2 $\pm$ 7.2	32.2 $\pm$ 6.5	0.573	0.567
LVEDd/mm	48.4 $\pm$ 8.7	45.9 $\pm$ 4.9	-1.138	0.273
LVEF/%	58.2 $\pm$ 10.4	60.3 $\pm$ 6.7	1.174	0.241
BNP/(pg·ml <sup>-1</sup> )	65.6(32.8,286.3)	57.1(22.2,151.1)	-1.102	0.270
Fbg/(g·L <sup>-1</sup> )	2.62 $\pm$ 0.65	2.79 $\pm$ 0.74	-1.708	0.088
Scr/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	81.4 $\pm$ 16.7	78.8 $\pm$ 16.1	-0.638	0.524

### 2.2 LAA 血栓形成相关危险因素的多因素分析

经单因素分析发现,年龄、AF 病程、饮酒、NPAF 和 CHF 与 LAA 血栓形成相关(表 1)。以这 5 个危险因素为自变量,以 LAA 是否存在血栓为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,经多因素 Logistic 回归校正混杂因素之后,其中年龄( $OR=0.939, 95\% CI: 0.888 \sim 0.993, P=0.035$ )、AF 病程( $OR=1.023, 95\% CI: 1.005 \sim 1.042, P=0.014$ )、饮酒( $OR=16.015, 95\% CI: 3.727 \sim 69.590, P<0.001$ )和 NPAF( $OR=9.251, 95\% CI: 2.494 \sim 34.320, P=0.001$ )4 个因子有统计学意义,提示该 4 个因子为 LAA 血栓形成的独立危险因素。见表 2。

## 3 讨论

据 Lip 等<sup>[6]</sup>的研究,AF 患者 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分越高,发生缺血性卒中的风险越大。然而,已有多项研究发现,除 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分及其包含的因子外,还有其他多个因子与卒中或 LAA 血栓形成有关<sup>[7-10]</sup>。但是,目前尚罕见 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分非高危 AF 患者 LAA 血栓形成的专题报道,仅在一些报道中可见相关内容。如在 Yamamoto 等<sup>[7]</sup>的研究中,CHADS<sub>2</sub>评分为 1 分的患者 LAA 血栓发生率为 6.6%,CHADS<sub>2</sub>评分为 0 分的患者 LAA 血栓发生率为 0.5%,CHADS<sub>2</sub>评分 $\leq 1$ 分的患者 LAA 血栓发生率为 3.6%。但 CHADS<sub>2</sub>评分相较于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分,其包

表 2 LAA 血栓形成相关单因素和多因素分析结果

Table 2 The results of univariate and multivariate Logistic regression analysis of LAA thrombosis

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄	0.939(0.888~0.993)	0.029	0.944(0.894~0.996)	0.035
AF 病程	1.023(1.005~1.042)	0.015	1.020(1.004~1.036)	0.014
饮酒	16.105(3.727~69.590)	<0.001	14.015(3.511~55.943)	<0.001
NPAF	9.251(2.494~34.320)	0.001	8.633(2.378~31.348)	0.001
CHF	2.026(0.236~17.391)	0.520		

含的相关因子较少,参考价值 and 推荐级别不如后者<sup>[1-2,4]</sup>。

本研究 AF 患者,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分男性 ≤1 分,女性 ≤2 分,属于中、低危患者。结果显示,320 例 AF 患者中,LAA 血栓者占 5%(16/320)。对潜在的 20 项卒中危险因素进行统计分析发现,血栓组较无血栓组平均年龄较大,AF 病程更长,NPAF、饮酒和 CHF 患者比例更高(P<0.05)。2 组患者性别、吸烟、高血压、糖尿病、冠心病、卒中/TIA/TE、血管疾病和有效抗凝比例、LAD、LVEDd、LVEF、血清 BNP 浓度、Scr 浓度以及血浆 Fbg 浓度比较差异均无统计学意义(均 P>0.05)。单因素分析结果显示,年龄、AF 病程、NPAF、饮酒和 CHF 与 LAA 血栓形成相关。多因素 Logistic 回归显示,年龄、AF 病程、饮酒和 NPAF 为 LAA 血栓形成的独立危险因素。而 AF 病程、NPAF 和饮酒不属于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分体系中的项目。此结果提示,对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分非高危的 AF 患者,该评分体系以外的卒中危险因素预测 LAA 血栓形成的价值更大。

本研究发现,血栓组患者的 AF 病程明显长于无血栓组(P=0.001),NPAF 比例明显高于无血栓组(P<0.001),且多因素 Logistic 回归分析发现二者均为 LAA 血栓形成的独立危险因素(P<0.05)。目前国内外关于 AF 病程与 LAA 血栓关系的研究较少。左惠娟等<sup>[11]</sup>报道 AF 病程长与缺血性脑卒中的发生独立相关。AF 病程越长,心房重构可能越严重,并发其他心血管疾病的可能性也越大。既往有研究显示心脏结构正常的患者,若 AF 长期发作可导致左房缓慢而渐进地增大,且增大程度与 AF 总持续时间有关<sup>[12]</sup>。此外,随着时间的推移,PAF 可能进展为持续性或永久性 AF,LAA 血栓形成的发生率和血栓栓塞事件将显著增加<sup>[13-15]</sup>。相对于 PAF 而言,持续性 AF 患者心房一直处于无有效舒缩状态,血液瘀滞情况较 PAF 患者更为严重<sup>[16]</sup>,血小板活化程度增加,促进 LAA 血栓形成。

本研究发现,血栓组患者饮酒比例显著高于无血栓组(P<0.001),亦为 LAA 血栓形成的独立危

险因素(P<0.001)。目前,关于饮酒导致 AF 患者 LAA 血栓形成的研究尚未见报道,但有研究发现饮酒与 AF 患者缺血性卒中相关,包括 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分低危的 AF 患者<sup>[10,17-18]</sup>。饮酒导致 LAA 血栓的机制尚不明确。在 AF 患者中,与不饮酒者相比,长期饮酒被认为与左房扩大及心房舒缩功能障碍密切相关,较严重的心房机械功能障碍往往与较高的酒精摄入量有关;长期饮酒,即使是轻度饮酒,也是左房排空受损的重要危险因素<sup>[19]</sup>。酒精可导致心房重构,而心房重构后又可继发左房扩大及 AF 的发生;饮酒可作为左房扩大和随后发生 AF 的预测因子,而左房扩大可能是饮酒导致 AF 的一种中间表型。此外,酒精在体内代谢后会产生大量活性氧,可通过氧化应激机制造成血管内皮损伤<sup>[20-21]</sup>,可能会增加患者心血管疾病的发生风险。而 AF 患者氧化应激的增加与左房增大相关<sup>[22]</sup>。基于上述酒精与 AF 发生及机制的研究推测,饮酒导致 LAA 血栓的机制可能与酒精相关的氧化应激造成内皮损伤有关。而内皮受损是血栓形成的重要机制。另外,长期大量饮酒对心肌有毒性作用,可造成心脏重构、心脏扩大,并增加 AF、冠心病、心力衰竭等的发生率,这些疾病亦可与饮酒共同促进 LAA 血栓生成。

本研究局限性在于本课题为回顾性研究,可能存在病例资料记录不全或记录错误等情况,并很难对有些项目进行量化(如饮酒量、吸烟量等),故只能得出粗略结果。其次,本研究为区分有、无 LAA 血栓,纳入的均是拟行射频消融术治疗的 AF 患者,一般情况相对较好,故本研究结果难以真实反映整个 AF 群体的情况。另外,本研究为单中心临床研究,样本量小,故得出的结果难免偏倚。

综上所述,本研究发现年龄、AF 病程、NPAF 和饮酒为 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分非高危的 AF 患者 LAA 血栓形成的独立危险因素。对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分非高危的 AF 患者,该评分体系以外的卒中危险因素预测 LAA 血栓形成的价值更大。

#### 参考文献

- [1] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients

- with atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2014, 130(23): 2071-2104.
- [2] 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.
- [3] 马长生. 2019 年心房颤动治疗新进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(11): 967-971.
- [4] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation[J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-e151.
- [5] Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(3): 281-289.
- [6] Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation[J]. *Lancet*, 2012, 379(9816): 648-661.
- [7] 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.
- [8] Adukauskaitė A, Barbieri F, Senoner T, et al. Left atrial appendage morphology is associated with cryptogenic stroke: A CTA study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(10): 2079-2081.
- [9] Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, et al. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score[J]. *Circulation*, 2019, 140(20): 1639-1646.
- [10] Al-Khalili F, Benson L, Friberg L. Alcohol-related hospitalization is associated with increased risk of ischaemic stroke among low-risk patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2018, 20(1): 19-24.
- [11] 左惠娟, 苏江莲, 姚崇华. 非瓣膜性房颤患者缺血性脑卒中危险因素暴露水平与聚集分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(8): 819-822.
- [12] Neves D, Cunha PS, Oliveira M. Duration of atrial fibrillation episodes and implications for the thromboembolic risk[J]. *Acta Med Port*, 2015, 28(6): 766-772.
- [13] Suarez GS, Lampert S, Ravid S, et al. Changes in left atrial size in patients with lone atrial fibrillation[J]. *Clin Cardiol*, 1991, 14(8): 652-656.
- [14] Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(20): 1591-1602.
- [15] Gunawardene MA, Dickow J, Schaeffer BN, et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017, 28(10): 1127-1136.
- [16] Klein AL, Murray RD, Grimm RA. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(3): 691-704.
- [17] Kwon Y, Norby FL, Jensen PN, et al. Association of smoking, alcohol, and obesity with cardiovascular death and ischemic stroke in atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and Cardiovascular Health Study (CHS) [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147065.
- [18] 宋卫锋, 陈珂, 李赐恩, 等. 酒精摄入对 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分低危组男性非瓣膜病心房颤动患者并发缺血性卒中风险分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(9): 884-887.
- [19] Voskoboinik A, Costello BT, Kalman E, et al. Regular alcohol consumption is associated with impaired atrial mechanical function in the atrial fibrillation population: A Cross-Sectional MRI-Based Study [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(11): 1451-1459.
- [20] Tanaka A, Cui R, Kitamura A, et al. Heavy alcohol consumption is associated with impaired endothelial function[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(9): 1047-54.
- [21] Husain K, Ferder L, Ansari RA, et al. Chronic ethanol ingestion induces aortic inflammation/oxidative endothelial injury and hypertension in rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2011, 30(8): 930-939.
- [22] 徐超, 徐莉, 王丽岳. microRNA-328 参与心房颤动患者体内氧化应激损伤机制的初步研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(2): 153-157.