

急性心肌梗死患者住院期间新发心房颤动 危险因素分析及预测模型的建立*

毕昌龙¹ 张侃迪¹ 周恩¹ 张田田¹ 张宗荣¹ 张俊峰¹

[摘要] 目的:基于单中心数据探寻急性心肌梗死(AMI)患者新发心房颤动(房颤)的危险因素,建立列线图预测模型。方法:回顾性收集2016年1月—2019年12月因AMI住院的744例患者的临床资料,排除既往有房颤病史患者,根据住院期间是否出现新发房颤将患者分为新发房颤组(76例)和对照组(668例),通过单因素、多因素logistic回归分析新发房颤发生的独立危险因素,应用R软件建立预测新发房颤发生的列线图模型,并行模型内部验证。结果:多因素logistic逐步回归分析显示,年龄、心室率、射血分数减低、左心房内径增大是新发房颤的独立危险因素,依此构建列线图模型,评价分析示C指数为0.796(95%CI:0.742~0.850),校正曲线显示实际预测能力与理想的预测能力较为接近。结论:年龄、心室率、射血分数减低、左心房内径增大是AMI患者住院期间发生新发房颤的独立危险因素,本研究构建的列线图模型可以评估新发房颤的发生风险,具有一定的临床应用价值。

[关键词] 急性心肌梗死;心房颤动,新发;危险因素;列线图

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.08.011

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Risk factors and the prediction model of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction during hospitalization

BI Changlong ZHANG Kandi ZHOU En ZHANG Tiantian
ZHANG Zongqi ZHANG Junfeng

(Department of Cardiology, the Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao-tong University, Shanghai, 201900, China)

Corresponding author: ZHANG Junfeng, E-mail: jfzhang_dr@163.com

Abstract Objective: To interrogate risk factors for new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction based on single-center data and establish a nomogram prediction model. **Methods:** A total of 744 patients admitted to the hospital for acute myocardial infarction and without a history of atrial fibrillation from January 2016 to December 2019 were retrospectively collected. According to whether the patients had atrial fibrillation during their hospitalization, they were divided into the new-onset atrial fibrillation group ($n=76$) and the control group ($n=668$). Next, the independent risk factors of new-onset atrial fibrillation were analyzed by single-factor

*基金项目:上海交通大学医学院附属第九人民医院生物样本库项目(No:YBKA201910)

¹上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科(上海,201900)

通信作者:张俊峰,E-mail:jfzhang_dr@163.com

- [3] Lange R, Guenther T, Noebauer C, et al. Chordal replacement versus quadrangular resection for repair of isolated posterior mitral leaflet prolapse [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(4):1163-1170.
- [4] 姜兆磊,梅举,丁芳宝,等.改良人工腱索联合瓣环成形术在二尖瓣脱垂修复中的应用及远期随访结果[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(5):430-433.
- [5] 莫绪明,马际,朱煜,等.儿童二尖瓣脱垂外科诊治进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(23):1761-1765.
- [6] 王睿,徐明,朱一帆,等.二尖瓣成形术在感染性心内膜炎二尖瓣关闭不全中的应用研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(7):1060-1063.
- [7] David TE. Replacement of chordae tendineae with expanded polytetrafluoroethylene sutures [J]. *J Card Surg*, 1989, 4(4):286-290.
- [8] von Oppell UO, Mohr FW. Chordal replacement for both minimally invasive and conventional mitral valve surgery using premeasured Gore-Tex loops [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(6):2166-2168.
- [9] Soga Y, Nishimura K, Ikeda T, et al. Chordal-sparing mitral valve replacement using artificial chordae tendineae for rheumatic mitral stenosis: experience of the "oblique" method [J]. *Artif Organs*, 2002, 26(9):802-805.
- [10] 姜兆磊,梅举,汤敏,等.改良人工腱索技术在右胸微创切口二尖瓣成形术中的应用及效果评价[J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(5):406-408.
- [11] 王伟,王玮璠,王石雄,等.全胸腔镜下二尖瓣手术97例经验总结[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(4):306-309.

(收稿日期:2021-01-21;修回日期:2021-05-16)

and multi-factor logistic regression analysis. Furthermore, the R software was used to establish a nomogram model for predicting the risk of new-onset atrial fibrillation, and this model was internally verified. **Results:** Multivariate logistic regression analysis showed that age, ventricular rate, reduced ejection fraction, and increased left atrial internal diameter were independent risk factors for new-onset atrial fibrillation. Based on this, the nomogram model was constructed, and the evaluation analysis showed that C-index was 0.796 (95%CI: 0.742 to 0.850). The calibration curve showed that the actual predictive ability was closer to the ideal predictive power. **Conclusion:** Age, heart rate, reduced ejection fraction and increased left atrial internal diameter are independent risk factors for the development of new-onset atrial fibrillation during hospitalization in AMI patients, and the nomogram model constructed in this study could evaluate the risk of the development of new-onset atrial fibrillation and has specific clinical application.

Key words acute myocardial infarction; atrial fibrillation, new-onset; risk factor; nomogram

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是临床常见危重症,近年来随着胸痛中心的建设和急诊介入治疗的广泛开展,大多数 AMI 患者都能在较短的时间内得到有效治疗,但在心肌梗死急性期,心肌细胞缺血坏死后引起电活动不稳定,易出现各种心律失常,心房颤动(atrial fibrillation, AF)是 AMI 后常见的心律失常类型^[1-2]。既往研究发现 AMI 后新发心房颤动(new-onset atrial fibrillation, NOAF)对患者的住院和长期病死率都有严重的不良影响,也对患者的短期抗栓策略提出更高的要求。虽然目前的药物和介入等再灌注治疗策略降低了 NOAF 的发生率,但在 AMI 患者中,NOAF 的发生率仍在 2.3%~21%^[3-7]。本研究综合多项因素建立预测模型,旨在帮助临床医生早期预测 AMI 患者住院期间 NOAF 的发生风险,提高临床干预效能,减少不良事件的发生。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性纳入 2016 年 1 月—2019 年 12 月因 AMI 于上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科住院就诊的 744 例患者,根据患者在住院期间是否出现 NOAF 分为 NOAF 组(76 例)和非 NOAF 组(668 例)。AF 的诊断基于患者住院期间心电图监护或十二导联心电图检查结果,其特征是没有 P 波和心室率绝对不齐。

排除标准:既往有 AF 病史;合并心脏瓣膜疾病;既往有陈旧性心肌梗死;既往有甲亢病史或入院后查甲状腺功能异常;合并有严重感染性疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病和肿瘤性疾病。

1.2 资料收集

一般资料的收集:性别、年龄、既往病史及吸烟饮酒史,入院时的血压、心率。实验室化验结果:入院时血常规、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平、肝肾功能、血糖和血脂,住院期间肌酸激酶(creatinine kinase, CK)峰值以及脑钠肽(BNP)。冠状动脉(冠脉)造影检查结果:本次心肌梗死事件的罪犯血管,以及多支病变情况。心脏彩超检查结果:左房内径、左室射血分数(LVEF)和左心室舒

张末期收缩/舒张末期内径、室间隔和左心室后壁的舒张末期厚度。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 23.0 软件对收集的数据资料进行统计和分析,其中分类变量以频数(百分比)表示,采用卡方检验比较两组之间的统计学差异;计量资料根据数据是否符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,选择 t 检验或非参数 Mann-Whitney U 检验进行组间比较,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。通过多因素逐步 Logistic 回归分析筛选出独立危险因素,应用 R3.6.3 软件建立预测 NOAF 发生风险的列线图,并对模型进行内部验证,通过计算 C 指数及 ROC 曲线下面积评价模型的区分能力,绘制 Calibration 曲线评价模型的一致性。

2 结果

2.1 AMI 患者住院期间发生 NOAF 的单因素分析结果

非 NOAF 组与 NOAF 组患者在性别、年龄、入院时心室率、既往史吸烟、卒中史、BNP、估测肾小球滤过率(eGFR)、空腹血糖、LVEF、左心房内径、左室收缩末期内径、心肌梗死罪犯血管方面均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 logistic 回归分析

根据单因素分析结果,以是否发生 NOAF 为因变量,将单因素分析中有统计学差异的指标为自变量进行 logistic 逐步回归分析。结果显示,高龄、入院时快心室率、LVEF 减低、左房内径增大是 AMI 患者住院期间发生 NOAF 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 列线图预测模型的建立

根据多因素 logistic 逐步回归分析结果,使用 R3.6.3 软件程序包构建预测 AMI 患者住院期间发生 NOAF 的风险列线图模型,见图 1。年龄、心室率、左房内径和 LVEF 减低各自对应上方标尺积分(Point),4 项积分之和(Total point)所对应的风险值(Risk)即为预测 NOAF 发生的概率值。对该模型进行内部验证,通过绘制 ROC 曲线,计算相应的 C 指数为 0.796(95%CI: 0.742~0.850)。C 指数 > 0.75 ,表明该模型区分能力尚可,见图 2。应

用 Calibration 曲线评价列线图模型的一致性,其中横坐标代表预测的 NOAF 风险,纵坐标代表实际发生的 NOAF,结果显示实际预测能力与理想的预测能力较为接近,见图 3。

表 1 非 NOAF 组和 NOAF 组患者的临床资料比较
Table 1 Clinical data in NOAF group and control group 例(%), $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$

项目	非 NOAF 组(668 例)	NOAF 组(76 例)	P 值
性别			0.003
男	551(82.5)	52(68.4)	
女	117(17.5)	24(31.6)	
年龄/岁	63.0±13.1	72.9±11.6	<0.001
诊断			0.726
NSTEMI	251(37.6)	27(35.5)	
STEMI	417(62.4)	49(64.5)	
心室率/(次·min ⁻¹)	79.9±15.0	88.2±16.8	<0.001
高血压	397(59.4)	51(67.1)	0.195
糖尿病	178(26.6)	25(32.9)	0.247
卒中史	68(10.2)	15(19.7)	0.012
吸烟史	412(61.7)	36(47.4)	0.016
饮酒史	176(26.3)	16(21.1)	0.318
罪犯血管			0.004
左主干	3(0.4)	3(3.9)	
左前降支	330(49.4)	29(38.2)	
左回旋支	103(15.4)	16(21.1)	
右冠脉	232(34.7)	28(36.8)	
病变支数			0.103
单支	148(22.2)	9(11.8)	
两支	200(29.9)	24(31.6)	
三支	320(47.9)	43(56.6)	
白细胞计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	10.0±3.6	10.8±4.3	0.125
CRP/(mg·L ⁻¹)	2.0(1.2,8.0)	2.6(1.3,15.4)	0.087
BNP/(pg·L ⁻¹)	107.5(43.0,241.3)	199.0(82.0,504.0)	<0.001
ALT/(U·L ⁻¹)	30.5(20.0,47.3)	37.0(21.0,59.0)	0.102
eGFR/[mL·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹]	91.2±32.3	76.5±33.1	<0.001
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	7.0±2.9	7.7±3.0	0.038
糖化血红蛋白/%	6.6±1.6	6.8±1.8	0.204
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.8±1.1	1.6±1.2	0.067
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.7±1.1	4.7±1.1	0.801
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	1.0±0.4	1.1±0.3	0.108
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	3.3±0.9	3.3±1.1	0.983
脂蛋白 a/(mg·L ⁻¹)	145.0(70.0,260.0)	150.0(86.0,363.0)	0.159
LVEF/%	54.7±8.9	50.6±10.4	0.002
LVEF 二分类			<0.001
≥50%	37(52.9)	443(76.0)	
<50%	33(47.1)	140(24.0)	
左房内径/mm	36.8±4.3	39.2±4.3	<0.001
左室舒张末期内径/mm	50.3±5.6	51.1±6.0	0.265
左室收缩末期内径/mm	35.6±6.1	37.4±6.9	0.031
室间隔厚度/mm	10.5±1.9	10.3±1.5	0.328
左室后壁厚度/mm	10.3±1.9	10.1±1.4	0.354

表 2 多因素 logistic 逐步回归分析结果
Table 2 Multivariate logistic stepwise regression analysis

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P 值
年龄	0.053	0.013	17.183	1.054(1.028~1.081)	<0.001
心室率	0.031	0.009	10.744	1.031(1.013~1.051)	0.001
射血分数<50%	0.622	0.316	3.887	1.863(1.004~3.459)	0.049
左房内径	0.100	0.034	8.901	1.106(1.035~1.181)	0.003

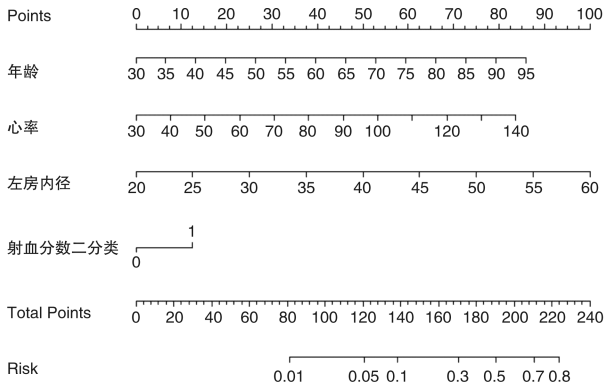


图1 AMI患者发生NOAF的列线图预测模型
Figure 1 The NOAF risk nomogram in patients with AMI

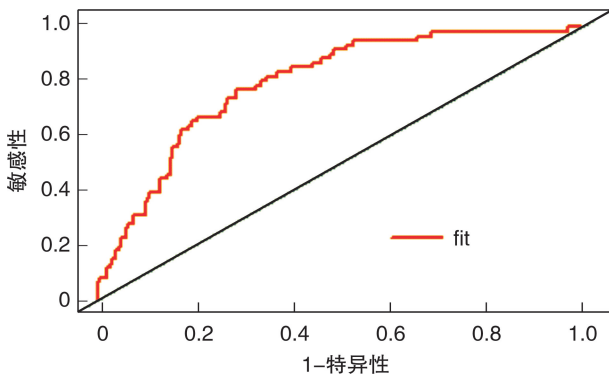


图2 列线图模型预测NOAF的ROC曲线
Figure 2 The ROC curve of NOAF nomogram prediction model

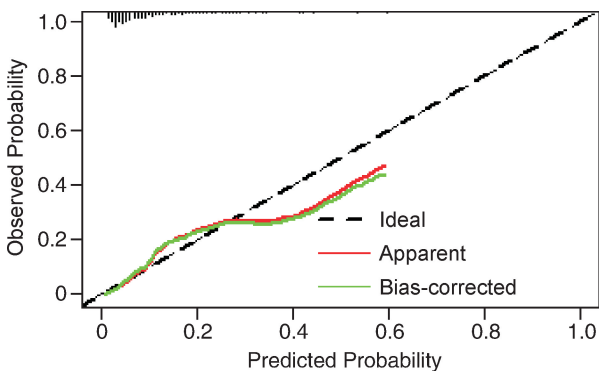


图3 NOAF列线图预测模型的Calibration曲线
Figure 3 The calibration curve of NOAF risk nomogram prediction model

3 讨论

心律失常是AMI的常见并发症,基于大量心肌坏死的特殊病理生理基础,多种心律失常形式可为患者的首次发生。其中,NOAF的发生率在2.3%~21%。既往报道显示,NOAF在药物保守治疗的AMI患者中发生率高达18%,接受溶栓再灌注治疗的AMI患者NOAF发生率降至11%^[4]。目前随着PCI技术的进展和普及,NOAF的发生

率较溶栓时代相比并未进一步降低^[8]。本研究中,AMI患者住院期间NOAF的发生率为10.2%,与国内外相关报道的结果一致。AF的出现虽较少引发循环崩溃致死,但仍会对患者住院期间和长期预后产生显著影响,如引发脑卒中等,迫使部分患者不得不面对三联抗栓的高出血风险^[9]。目前,关于AMI住院后NOAF发生的具体病理生理机制还不清楚,可能与心房缺血、房内压升高、炎症反应的激活、内分泌及自主神经调节功能紊乱等因素有关^[10-12]。

AMI患者在住院期间是否出现NOAF受诸多因素的影响,探索相关影响因素可为预测NOAF风险带来一定帮助。本研究应用logistic逐步回归分析发现年龄、入院时心室率、LVEF降低、左房内径是AMI患者发生NOAF的独立预测因子。许多中外流行病学调查发现,随着年龄的增长,普通人群中AF的患病率呈增长趋势。在著名的Framingham研究中,年龄是影响AF发生的最重要危险因素^[13]。一项来自中国西南地区的大型观察性研究显示,与50~60岁人群相比,70~80岁人群AF的患病率增加了约5倍^[14],可能原因包括年龄相关的心房心肌细胞丢失和传导障碍。在本研究中,NOAF组患者的年龄显著高于非NOAF组患者,AMI后NOAF的发生率随年龄的增加而升高,年龄是NOAF的独立预测因素,这与国内外的研究报道一致。在本研究中,入院时心室率增加是发生NOAF的独立危险因素,与近年来一项纳入15篇文献共9816例患者的荟萃分析结果相符^[15]。心肌梗死发生以后,缺血缺氧的心肌细胞会出现损伤、坏死,心肌细胞的电活动紊乱容易诱发心律失常;此外,在心肌梗死应激状态下,交感神经系统兴奋性增加,也会增加心肌细胞的自律性,引起心动过速^[7],这都可能解释AMI患者入院时较快的心室率与NOAF的发生相关。LVEF是临床上评价心功能的常用指标,左房内径主要反映心脏结构是否改变,这两个指标都可以用来预测心血管疾病的发生风险。AMI尤其是大面积心肌梗死发生以后,心室的收缩射血功能受损,血流动力学发生改变,引起心房压力增大,继而导致心房重塑,而左房增大是各种心血管疾病包括AMI患者发生AF的重要危险因素^[16-17]。在本研究中,左心房增大和LVEF减低是预测NOAF发生的独立危险因素,NOAF组患者左心房较大可能是预先存在的诱发因素,也可能是由于心室收缩功能减退引起的急性扩张。

列线图又称诺莫图(Nomogram),能对临床事件进行个性化的分析、预测,实现回归分析结果的可视化和图形化,目前在临床研究中应用广泛^[18-20]。本研究基于筛选出的4个独立危险因素建立了列线图模型,弥补了单个指标预测的不足,而且年龄、心室率、LVEF和左房内径都是临床常

用指标,通过将这4项指标逐个对应的单项评分相加就可以获得总评分,然后在总分轴上找到对应分值点向下做垂直线,即可在风险轴上得出预测的NOAF发生率。对模型进行内部验证发现,预测曲线与理想曲线相近,并且C指数 >0.75 ,表明该模型具有良好的精准度和区分度。通过应用此模型来个体化预测NOAF发生率,可以帮助临床医生筛查出高风险患者,并加强对这部分患者的管理,降低AMI后NOAF的危害,对已发生NOAF的患者则根据指南的推荐选择合适的抗心律失常药物及抗凝管理,从而减少AF的复发及栓塞事件的发生,实现早发现、早治疗,改善这部分患者的远期预后。

综上所述,本研究通过单因素分析、多因素逐步回归筛选出年龄、心室率、LVEF减低、左房内径增大是AMI患者住院期间发生NOAF的独立危险因素,依此为基础构建出预测NOAF发生的列线图模型,可用来评估NOAF的发生概率,在临床工作中具有一定的应用价值。

本研究的局限性:第一,本研究是一项单中心的回顾性研究,在数据的收集过程中难免会出现一定的选择偏倚;第二,有些可能与NOAF发生有关的潜在因素未能被纳入分析,会对预测模型的准确性造成一定影响;第三,由于本研究所纳入的患者数量有限,只对模型进行了内部验证,未来尚需要进一步扩大样本量、联合多中心的数据进行外部验证来评价模型的准确度和区分度。

参考文献

[1] 王宇星,李闯,高元丰,等.急性ST段抬高型心肌梗死后新发心房颤动与长期心血管不良事件的关系[J].医学研究生学报,2020,33(7):741-747.
[2] 林捷,颜彦,施鸿毓.胸痛中心建设对急性心梗救治效率及预后影响的研究[J].临床急诊杂志,2019,20(10):767-770.
[3] 张智文,王山岭,刘静静,等.ST段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗和药物-侵入策略治疗下新发心房颤动的研究[J].临床心血管病杂志,2020,36(6):540-544.
[4] Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications[J]. Eur Heart J, 2009, 30(9): 1038-1045.
[5] Jabre P, Roger VL, Murad MH, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. Circulation, 2011, 123(15): 1587-1593.
[6] Guenancia C, Toucas C, Fauchier L, et al. High rate of recurrence at long-term follow-up after new-onset atrial fibrillation during acute myocardial infarction[J]. Europace, 2018, 20(12): e179-e188.
[7] Wi J, Shin DH, Kim JS, et al. Transient new-onset at-

rial fibrillation is associated with poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction[J]. Circ J, 2016, 80(7): 1615-1623.
[8] Kinjo K, Sato H, Sato H, et al. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(10): 1150-1154.
[9] 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.
[10] Parashar S, Langberg JJ, Vaccarino V, et al. Elevated BNP predicts new onset atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction: analysis of the triumph registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(10): A7. E61.
[11] Wang J, Yang YM, Zhu J. Mechanisms of new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome[J]. Herz, 2015, 40 Suppl 1: 18-26.
[12] Writing Group Members, January CT, Wann LS, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. Heart Rhythm, 2019, 16(8): e66-e93.
[13] Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. Lancet, 2015, 386(9989): 154-162.
[14] Guo Y, Tian Y, Wang H, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation[J]. Chest, 2015, 147(1): 109-119.
[15] 田艳,魏晓艺,陈跃莲,等.急性心肌梗死后新发心房颤动危险因素Meta分析[J].心肺血管病杂志, 2019, 38(12): 1275-1279.
[16] Hwang HJ, Ha JW, Joung B, et al. Relation of inflammation and left atrial remodeling in atrial fibrillation occurring in early phase of acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2011, 146(1): 28-31.
[17] Bahouth F, Mutlak D, Furman M, et al. Relationship of functional mitral regurgitation to new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction[J]. Heart, 2010, 96(9): 683-688.
[18] Zhang C, Zhao R, Chen F, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion in non-metastatic hepatocellular carcinoma based on nomogram analysis[J]. Transl Oncol, 2021, 14(1): 100875.
[19] 殷菲.影响重症肺炎患者预后的相关因素分析及构建nomogram预测模型的价值研究[J].临床急诊杂志, 2020, 21(10): 819-825.
[20] 冯六六,白艳艳,史骏,等.心内科住院患者高血压急症的危险因素分析及预测模型的建立[J].中国急救医学, 2020, 40(11): 1072-1076.

(收稿日期:2021-02-21;修回日期:2021-05-11)