

# 预测非瓣膜性心房颤动左房血栓/自发显影的新模型探究——单中心回顾性研究

李倩<sup>1</sup> 刘志月<sup>1</sup> 黄鹤<sup>1</sup> 刘梅<sup>1</sup> 唐卓琴<sup>1</sup> 梁士楚<sup>1</sup> 阮晓苗<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探索预测左房血栓(left atrial thrombus, LAT)/自发显影(spontaneous echo contrast, SEC)的新因素,比较 CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc 加入新的危险因素后,新的模型预测 LAT/SEC 的能力是否提升;并探索新因素对于 CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型中的低风险患者 LAT/SEC 的预测。方法:回顾过去 10 年我院接受经食管超声检查的非瓣膜性心房颤动患者,筛选 LAT/SEC 的患者,以年龄及性别 1:1 匹配左房未见 LAT/SEC 的患者。使用二元 logistic 回归分析识别影响 LAT/SEC 的危险因素。将新的因素纳入 CHADS<sub>2</sub> 及 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型,利用 ROC 曲线评价模型预测 LAT/SEC 的能力是否有所提升。并在低风险患者中(CHADS<sub>2</sub>-VASc 男性 0 分,女性 1 分),利用 ROC 曲线评价新因素对这部分患者 LAT/SEC 的预测能力。结果:研究共纳入了 1270 例非瓣膜性房颤患者,其中 LAT/SEC 635 例,左房未见 LAT/SEC 635 例。回归分析提示左房增大(LAE)、尿酸增高(HSUA)及血纤维蛋白原(FIB)是 LAT/SEC 的独立危险因素。CHADS<sub>2</sub>+LAE、CHADS<sub>2</sub>+HSUA、CHADS<sub>2</sub>+FIB、CHADS<sub>2</sub>+LAE+HSUA+FIB 预测 LAT/SEC 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为:0.739、0.647、0.654、0.767,较原模型 CHADS<sub>2</sub> (AUC=0.614) 提高( $P^* < 0.05$ )。CHADS<sub>2</sub>-VASc+LAE、CHADS<sub>2</sub>-VASc+HSUA、CHADS<sub>2</sub>-VASc+FIB、CHADS<sub>2</sub>-VASc+LAE+HSUA+FIB 预测 LAT/SEC 的 ROC AUC 分别为 0.785、0.719、0.710、0.801,较原模型 CHADS<sub>2</sub>-VASc(AUC=0.695) 提高( $P^* < 0.05$ )。在整组患者中,LAE+HSUA+FIB 预测 LAT/SEC 的 ROC AUC 为 0.756( $P < 0.05$ ),在 CHADS<sub>2</sub>-VASc 评分为 0(男性)或 1(女性)分患者中,LAE+HSUA+FIB 预测 LAT/SEC 的 ROC AUC 为 0.752( $P < 0.05$ )。结论:① LAE、HSUA、FIB 是 LAT/SEC 的独立危险因素。② 分别加入 LAE、HSUA、FIB 后,CHADS<sub>2</sub> 及 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型预测能力均有提升。其中,以单独加入 LAE 带来的提升最显著;三者均加入时,模型预测更准确。③ LAE、HSUA、FIB 三者可预测 CHADS<sub>2</sub>-VASc 评分为 0(男)或 1 分(女)患者中 LAT/SEC 的发生,有助于筛选真正的低风险患者。

**[关键词]** 非瓣膜性心房颤动;左房血栓/自发显影;危险因素;模型;预测价值

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.11.009

**[中图分类号]** R541.7 **[文献标志码]** A

## New scores for prediction of left atrial thrombus/spontaneous echo contrast in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A single-center retrospective analysis

LI Qian LIU Zhiyue HUANG He LIU Mei TANG Zhuoqin  
LIANG Shichu RUAN Xiaomiao

(Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Corresponding author: HUANG He, E-mail: huanghe@wchscu.cn

**Abstract Objective:** To explore new risk factors for predicting left atrial thrombus(LAT)/ Spontaneous echo contrast(SEC), to compare whether the ability of CHADS<sub>2</sub> and CHADS<sub>2</sub>-VASc plus new risk factors to predict LAT/SEC was improved, and explore new factors for the prediction of LAT/SEC in low-risk patients in the CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc model. **Methods:** We reviewed patients who had undergone a transesophageal echocardiography exam over the past 10 years, with those descriptions contained“echo contrast”. The patients without LAT/SEC were matched 1: 1 by age and sex. Binary logistic regression analysis was used to identify risk markers. The new markers were incorporated into the CHADS<sub>2</sub> and CHADS<sub>2</sub>-VASc scales, and the ROC curve was used to evaluate the predictive power of those new scales. And in patients with a CHADS<sub>2</sub>-VASc score of 0(male) or 1(female), the ability of new factors to predict LAT/SEC was evaluated. **Results:** A total of 1270 patients were included in the study, 635 of them had LAT/SEC. Regression analysis revealed left atrial enlargement(LAE),

<sup>1</sup> 四川大学华西医院心内科(成都,610041)

通信作者:黄鹤,E-mail:huanghe@wchscu.cn

high serum uric acid level(HSUA), and fibrinogen level(FIB) were the independent risk markers for LAT/SEC. Receiver operating characteristic analysis showed that area under the curve(AUC) of CHADS<sub>2</sub> + LAE, CHADS<sub>2</sub> + HSUA, CHADS<sub>2</sub> + FIB and CHADS<sub>2</sub> + LAE + ISUA + FIB scores were 0.739, 0.647, 0.654 and 0.767, respectively, compared with CHADS<sub>2</sub> (AUC=0.614), all  $P < 0.05$ . And the AUC of CHADS<sub>2</sub>-VASc + LAE, CHADS<sub>2</sub>-VASc + HSUA, CHADS<sub>2</sub>-VASc + FIB and CHADS<sub>2</sub>-VASc + LAE + HSUA + FIB scores were 0.785, 0.719, 0.710 and 0.801, respectively, compared with CHADS<sub>2</sub>-VASc(AUC=0.695), all  $P < 0.05$ . In all patients, the AUC of LAE+HSUA+FIB scores was 0.756, compared with null hypothesis: true area=0.5,  $P < 0.05$ , and in patients with CHADS<sub>2</sub>-VASc score of 0(male) or 1(female), the receiver operating characteristic curve analysis showed that area under the curve(AUC) of LAE+ ISUA + FIB\* scores were 0.752, compared with null hypothesis: true area=0.5,  $P < 0.05$ . **Conclusion:** ①LAE, HSUA, FIB were independent risk markers for LAT/SEC. ② After adding LAE, HSUA and FIB respectively, the prediction power of CHADS<sub>2</sub> and CHADS<sub>2</sub>-VASc models were all improved. Among them, the most significant improvement was brought by adding LAE alone; when all three are added, the model prediction is most accurate. ③LAE, HSUA, and FIB can predict the occurrence of LAT/SEC in patients with CHADS<sub>2</sub>-VASc score of 0 or 1(female), which is helpful for screening truly low-risk patients.

**Key words** nonvalvular atrial fibrillation; left atrial thrombus/spontaneous echo contrast; risk marker; score; predictive value

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常,其发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。房颤使卒中风险增加5倍,20%的卒中归因于房颤<sup>[2]</sup>。其中,由于收缩力的降低及血流淤滞,绝大部分血栓来自于左心耳<sup>[3-4]</sup>。左房超声自发显影(spontaneous echo contrast, SEC)被认为是血栓形成前状态,是左房血栓(left atrial thrombus, LAT)形成或栓塞事件的独立危险因素<sup>[5-6]</sup>,可预测卒中/栓塞事件的发生<sup>[6-7]</sup>。因此,在心脏复律、导管射频消融、左心耳封堵前,识别左房/左心耳血栓、SEC对于开启口服抗凝药及延期手术以避免栓塞事件发生非常重要。食管超声是发现左房/左心耳血栓的金标准,但经食管超声是一种半侵入性操作,存在操作禁忌,操作相关并发症虽然少见,但发生可能是致命的<sup>[8]</sup>。CHADS<sub>2</sub>及CHADS<sub>2</sub>-VASc模型为广泛接受和应用的卒中风险评估模型,评分越高,卒中风险越高。既往研究表明,CHADS<sub>2</sub>及CHADS<sub>2</sub>-VASc模型不仅可预测卒中风险,也可用于预测左房/左心耳血栓或SEC,评分越高, LAT/SEC占比越大<sup>[9-10]</sup>。但亦有研究认为, CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc模型预测LAT/SEC的能力有限, ROC曲线下面积(AUC)值较低。Huang等<sup>[11]</sup>一项纳入2173例非瓣膜性房颤患者的研究中, CHADS<sub>2</sub>及CHADS<sub>2</sub>-VASc模型预测LAT/SEC的ROC AUC仅0.591及0.608;许多LAT/SEC的独立影响因素被忽略,如左房增大(LAE)、尿酸增高(HSUA)<sup>[12-14]</sup>、房颤类型<sup>[11]</sup>等。此外, CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc模型评估为低风险的患者,仍可发生LAT/SEC。Kleemann等<sup>[15]</sup>的一项纳入295例CHADS<sub>2</sub>评分为0或1的非瓣膜性房颤患者,随访5年发现,3%的患者发生LAT,8%的患者出现明显SEC。

为弥补CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc模型预测LAT/SEC的不足及局限性,本研究的目的是:①

探索预测LAT/SEC的新因素;②比较加入新的危险因素后的CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc模型,预测LAT/SEC的能力是否提升;③探索新因素对于CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc模型中的低风险患者LAT/SEC的预测。

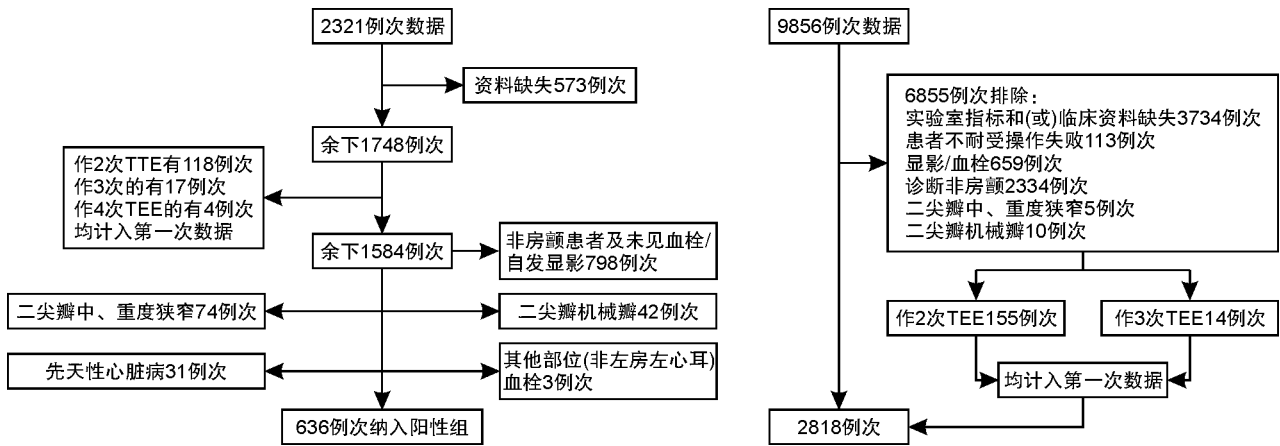
## 1 对象与方法

### 1.1 对象

阳性组(LAT/SEC组):以“显影”为关键词,检索四川大学华西医院2011年1月1日—2020年12月31日10年食管超声数据,共计2321例次。排除无实验室资料及临床资料573例次,余下1748例次。其中做2次TEE的有118例次,做3次TEE的有17例次,做4次TEE的有4例次,均计入第1次数据,余下1584例次。排除非房颤患者及未见LAT/SEC共798例次,二尖瓣中、重度狭窄74例次,二尖瓣机械瓣42例次,先天性心脏病31例次,其他部位血栓(非左房、左心耳3例次),最终共计636例次非瓣膜房颤纳入阳性组(图1)。

阴性组(无LAT/SEC组):检索四川大学华西医院2017年1月1日—2020年12月31日所有食管超声数据,共计9856例次。7038例次排除:其中无查血资料及临床资料3734例次,因患者不耐受操作失败113例次,阳性结果(LAT/SEC)659例次,二尖瓣狭窄5例次,二尖瓣机械瓣10例次,先天性心脏病40例次,扩张型心肌病及肥厚型心肌病43例次,诊断并非房颤者2251例次,重复2次数据155例次,重复3次14例次,最终得可匹配数据2818例次(图1)。

利用个案控制匹配,以年龄、性别为匹配条件,匹配容差“0 0”,选择不放回抽样。最终1例匹配失败,匹配成功1270例。阳性组635例,阴性组635例。



左为阳性入组,右为阴性入组。

图 1 入组流程

Figure 1 Enrollment process

## 1.2 超声图像

超声心动图由经验丰富的医师采集。食管超声之前均完成常规经胸超声心动图评估心脏的结构、功能情况。LAT 定义为:独立移动、圆形、椭圆形或不规则形状的回声密集结构,与周围的心内膜或梳状肌区分,并可在多个成像平面上显示。SEC 定义为:心脏超声(包括经胸超声心动图和经食管超声)时看到的血流淤滞表现,在超声观察下是一种漩涡状或云雾状低回声影,其形成大多由于血流速度减慢,剪切应力减小,从而导致纤维蛋白原介导的红细胞聚集和体积变大,当接近或超过超声的波长,便能在超声通过时表现为烟雾状的回声。2005 年版美国超声心动图学会与欧洲超声心动图学会腔室量化指南定义左房前后径扩大:女性 $\geq 39$  mm,男性 $\geq 40$  mm 定义为左房增大为左房直径 $\geq 40$  mm(不区分性别);2019 年版中国高尿酸血症与痛风诊疗指南定义血尿酸水平 $> 420 \mu\text{mol/L}$ (不分性别)为尿酸升高,本研究使用该标准。

## 1.3 模型建立

CHADS<sub>2</sub> 评分:充血性心力衰竭(心衰)、高血压、糖尿病、年龄不低于 75 岁各计 1 分,卒中/TIA/系统性栓塞计 2 分;CHADS<sub>2</sub>-VASc 评分:充血性心衰、高血压、糖尿病、血管疾病、年龄 65~74 岁、女性各计 1 分,卒中/TIA/系统性栓塞、年龄不低于 75 岁各计 2 分。

寻找血栓/显影的危险因素,(1)将血栓/显影的独立危险因素 LAE、HSUA、血纤维蛋白原(FIB)加入 CHADS<sub>2</sub> 或 CHADS<sub>2</sub>-VASc,构建下列新模型:①CHADS<sub>2</sub>+LAE:将左房直径(二分类处理)纳入 CHADS<sub>2</sub> 模型。②CHADS<sub>2</sub>+HSUA:将血尿酸(二分类处理)纳入 CHADS<sub>2</sub> 模型。③CHADS<sub>2</sub>+FIB:将 FIB(保持连续型变量)纳入

CHADS<sub>2</sub> 模型。④CHADS<sub>2</sub>+LAE+HSUA+FIB:将左房直径(二分类处理)、血尿酸(二分类处理)、FIB(保持连续型变量)三者均纳入 CHADS<sub>2</sub> 模型。⑤CHADS<sub>2</sub>-VASc+LAE:将左房直径(二分类处理)纳入 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型。⑥CHADS<sub>2</sub>-VASc+HSUA:将血尿酸(二分类处理)纳入 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型。⑦CHADS<sub>2</sub>-VASc+FIB:将 FIB(保持连续型变量)纳入 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型。⑧CHADS<sub>2</sub>-VASc+LAE+HSUA+FIB:将左房直径(二分类处理)、血尿酸(二分类处理)、FIB(保持连续型变量)三者均纳入 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型。

(2)构建 LAE+HSUA+FIB:左房直径(二分类处理)、血尿酸(二分类处理)及 FIB(保持连续型变量)模型评估对于整组患者结局(LAT/SEC)的预测能力,并在 CHADS<sub>2</sub>-VASc 评分 0(男性)或 1 分(女性)的患者中,探究 LAE+HSUA+FIB\* 模型对于结局的预测能力。

## 1.4 统计学处理

连续变量表示为  $\bar{X} \pm S$ 。对于连续变量的比较,进行独立样本 *t* 检验或秩和检验。分类变量以频率和百分比表示。对于分类变量的比较,进行了卡方检验。单变量和多变量 logistic 回归模型用于评估临床、超声心动图和实验室检查与 LAT/SEC 之间的关联。多变量 logistic 回归模型包括在单变量分析中发现是 LAT/SEC 预测因子的所有变量。以上分析均使用 SPSS 25.0 软件进行。ROC 曲线分析使用 Medcalc 20.0.1, AUC 评估不同模型的预测效能。

## 2 结果

### 2.1 基线特征

纳入分析阳性组(LAT/SEC)635 例,阴性组

(无 LAT/SEC)635 例。临床、超声心动图、实验室检查结果见表 1。平均年龄(65.7±9.6)岁,女性占比 48.2%。阳性组左室射血分数(58.8±10.5)%,阴性组左室射血分数(64.3±7.4)%。阳性组 CHADS<sub>2</sub> 及 CHADS<sub>2</sub>-VASc 评分更高(*P* 均<0.05)。阳性组充血性心衰、高血压、卒中/TIA、抗凝比重更大,左房直径、尿酸、FIB 更高,左心耳排空速度更低,*P*<0.05;两组间糖尿病比例、血管疾病无差异,见表 1。

表 1 基线资料  
 Table 1 General data

变量	阳性组	阴性组	<i>P</i> 值
年龄/岁	65.7±9.6	65.7±9.6	1.000
≥75 岁	122(19.2)	122(19.2)	1.000
≥65 岁	248(39.1)	248(39.1)	1.000
女性	306(48.2)	306(48.2)	1.000
高血压	358(56.4)	319(50.2)	0.028
糖尿病	111(17.5)	94(14.8)	0.195
充血性心衰	66(10.4)	11(1.7)	<0.001
血管病	94(14.8)	77(12.1)	0.162
卒中/TIA/血栓事件	92(14.5)	51(8.0)	<0.001
抗凝	182(28.7)	148(23.3)	0.015
CHADS <sub>2</sub>	1.3±1.2	0.8±0.9	<0.001
CHADS <sub>2</sub> -VASc	2.5±1.7	1.5±1.1	<0.001
CHADS <sub>2</sub> -VASc 评分为 0 或 1(女)	112(17.6)	245(38.6)	<0.001
V <sub>max</sub>	0.3±0.2	0.4±0.3	<0.001
左房直径/mm	44.9±5.9	38.7±6.0	<0.001
LAE	523(82.4)	273(43.0)	<0.001
LVEF/%	58.8±10.5	64.3±7.4	<0.001
URIC/(μmol·L <sup>-1</sup> )	378.3±100.4	344.0±85.7	<0.001
HSUA	205(32.3)	111(17.5)	<0.001
FIB/(g·L <sup>-1</sup> )	3.0±0.8	2.7±0.7	<0.001

注:V<sub>max</sub>:左心耳排空速度;LVEF:左室射血分数。

## 2.2 LAT/SEC 预测因子

通过单因素 logistic 回归,许多因素可预测 LAT/SEC;包括高血压、充血性心衰、卒中/TIA/血栓事件、是否抗凝、LAE、HSUA、FIB 水平,见表 2。所有单因素 logistic 回归有意义者纳入多因素 logistic 回归。其中充血性心衰、卒中/TIA/血栓事件、LAE、HSUA、FIB 是 LAT/SEC 的独立危险因素,见表 3。

表 2 LAT/SEC 单因素 logistic 回归  
 Table 2 Univariate logistic regression

因素	OR	95%CI	<i>P</i> 值
高血压	1.280	1.027~1.597	0.028
糖尿病	1.219	0.903~1.645	0.195
充血性心衰	6.580	3.441~12.583	<0.001
血管病	1.259	0.911~1.740	0.163
卒中/TIA/血栓事件	1.940	1.351~2.785	<0.001
抗凝	1.363	1.061~1.752	0.015
LAE	6.192	4.786~8.011	<0.001
HSUA	2.251	1.729~2.930	<0.001
FIB	1.682	1.433~1.973	<0.001

表 3 LAT/SEC 多因素 logistic 回归  
 Table 3 Multivariate logistic regression

因素	OR	95%CI	<i>P</i> 值
高血压	1.047	0.808~1.357	0.729
充血性心衰	3.158	1.545~6.454	0.002
卒中/TIA/血栓事件	1.817	1.198~2.756	0.005
抗凝	1.119	0.839~1.493	0.445
LAE	5.573	4.232~7.338	0.000
HSUA	1.884	1.396~2.544	0.000
FIB	1.600	1.337~1.913	0.000

## 2.3 新模型预测 LAT/SEC

将新 LAT/SEC 的独立危险因素: LAE、HSUA、FIB 加入 CHADS<sub>2</sub> 或 CHADS<sub>2</sub>-VASc。

CHADS<sub>2</sub> 模型 AUC=0.614(95%CI:0.587~0.642),CHADS<sub>2</sub> 模型分别加入 LAE、HSUA、FIB 后 ROC 的 AUC 分别为 0.739、0.647、0.654,较原模型 CHADS<sub>2</sub> 提高(均 *P*<0.05)。①加入 LAE 后,AUC 变化最明显:CHADS<sub>2</sub> 及 CHADS<sub>2</sub>+LAE 的 AUC 差值=0.125(95%CI:0.0989~0.151,Z=9.432,*P*<0.05)。②LAE、HSUA、FIB 均加入时 AUC 值最大:CHADS<sub>2</sub>+LAE+HSUA+FIB 的 AUC=0.767(95%CI:0.743~0.790),见表 4。

CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型 AUC=0.694(95%CI:0.668~0.720),CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型分别加入 LAE、HSUA、FIB 后 ROC 的 AUC 为 0.785、0.719、0.710,较原模型 CHADS<sub>2</sub>-VASc 提高(*P*<0.05),见表 4。同样可见:加入 LAE 后,AUC 变化最明显:CHADS<sub>2</sub>-VASc 及 CHADS<sub>2</sub>-VASc+LAE 的 AUC 差值=0.0903(95%CI:0.0673~0.113,Z=7.719,*P*<0.05)。LAE、HSUA、FIB 均加入时 AUC 最大:CHADS<sub>2</sub>-VASc+LAE+HSUA+FIB 的 AUC=0.801(95%CI:0.761~0.807),见表 4。

表 4 模型预测 LAT/SEC 效能比较

Table 4 Comparison of thrombosis/spontaneous imaging performance predictive model

模型	AUC	P	95%CI	P*
CHADS <sub>2</sub>	0.614	<0.001	0.586~0.640	
CHADS <sub>2</sub> +LAE	0.739	<0.001	0.713~0.763	<0.0001
CHADS <sub>2</sub> +HSUA	0.647	<0.001	0.620~0.674	0.0002
CHADS <sub>2</sub> +FIB	0.654	<0.001	0.627~0.680	<0.0001
CHADS <sub>2</sub> +LAE+HSUA+FIB	0.767	<0.001	0.743~0.790	<0.0001
CHADS <sub>2</sub> -VASc	0.695	<0.001	0.668~0.720	
CHADS <sub>2</sub> -VASc+LAE	0.785	<0.001	0.761~0.807	<0.0001
CHADS <sub>2</sub> -VASc+HSUA	0.719	<0.001	0.694~0.744	0.0003
CHADS <sub>2</sub> -VASc+FIB	0.710	<0.001	0.684~0.735	0.0016
CHADS <sub>2</sub> -VASc+LAE+HSUA+FIB	0.801	<0.001	0.778~0.823	0.0001

注:CHADS<sub>2</sub>+LAE表示将LAE纳入CHADS<sub>2</sub>后的新模型,CHADS<sub>2</sub>-VASc+LAE表示将LAE纳入CHADS<sub>2</sub>-VASc后的新模型。P表示与原假设AUC为0.5相比,P<0.05,则拒绝原假设,提示模型可区分阳性组及阴性组。P\*表示CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc模型与其相关新模型AUC值的比较(如:CHADS<sub>2</sub>与CHADS<sub>2</sub>+LAE的AUC相比,CHADS<sub>2</sub>-VASc与CHADS<sub>2</sub>-VASc+LAE的AUC相比,以此类推),P\*值<0.05有意义。

LAE+HSUA+FIB模型预测整组患者LAT/SEC ROC曲线下面积(AUC)=0.756(95%CI:0.731~0.780,P<0.05),与CHADS<sub>2</sub>模型相比,AUC差值=0.142(95%CI:0.105~0.179,Z=7.494,P<0.05),与CHADS<sub>2</sub>-VASc模型相比,AUC差值=0.062(95%CI:0.025~0.099,Z=3.288,P<0.05),见表5。

在CHADS<sub>2</sub>-VASc为0(男性)或1(女性)中:LAE+HSUA+FIB\* AUC=0.752(95%CI:0.704~0.797,Z=9.441,P<0.05)。

表 5 CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc 与 LAE+HSUA+FIB 预测 LAT/SEC 效能比较

Table 5 Comparison of Thrombosis/Spontaneous Imaging Efficacy

模型	AUC	P	95%CI	P*
CHADS <sub>2</sub>	0.614	0.0149	0.587~0.642	<0.0001
CHADS <sub>2</sub> -VASc	0.694	0.0145	0.668~0.720	0.001
LAE+HSUA+FIB	0.756	0.0137	0.731~0.780	

注:P表示与原假设ROC曲线下面积为0.5相比,P<0.05,提示拒绝原假设,模型可区分LAT/SEC及阴性。P\*表示模型LAE+HSUA+FIB与模型CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc模型与AUC值的比较,P\* <0.05。

### 3 讨论

既往文献已阐明,房颤患者血栓风险增加,显著增加卒中/栓塞风险,绝大部分血栓来自左心耳。左房SEC在房颤患者中较为常见,SEC患者不一定发生卒中/栓塞事件,但发生卒中/栓塞事件患者大多都伴随SEC<sup>[6-7,16]</sup>。Wang等<sup>[7]</sup>的一项纳入408例房颤患者,中位随访时间3.2年的研究表

明,SEC患者卒中/TIA发生率明显高于阴性患者,Leung等<sup>[6]</sup>的研究也得出相似结论SEC患者较阴性患者卒中栓塞率高,且SEC组患者远期卒中/栓塞风险显著升高。SEC是LAT/SEC事件的独立预测因子,可预测远期卒中/栓塞事件的发生。

TEE是发现左房血栓及自发显影的金标准。根据TEE下回声的强度和范围自发显影程度分为:0级,无SEC,1级:轻度SEC,2级:轻到中度SEC,3级:中度SEC,4级:重度SEC<sup>[17]</sup>。Zhao等<sup>[18]</sup>的一项纳入206例房颤患者的研究中,卒中风险随着SEC程度加深而升高,0至4级SEC患者2年随访卒中发生率分别为4.1%、7.9%、14.3%、30.8%、45.5%。Beppu等<sup>[19]</sup>的一项纳入116例瓣膜性房颤患者的研究中,重度、中度、没有显影的左房血栓占比分别为6/10、7/27、6/79。似乎,卒中/栓塞风险随着显影程度增加而提升。如同大多数临床研究(文献)本研究也未观察不同SEC程度可能带来的卒中/栓塞风险差异,而是将LAT与SEC放在一起研究。在以后的研究中将根据自发显影程度不同,对卒中/栓塞风险作进一步分析。

CHADS<sub>2</sub>及CHADS<sub>2</sub>-VASc模型为无创评估房颤患者卒中风险的成熟量表。既往研究认为CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc也可用于预测LAT/SEC,评分越高,LAT/SEC出现概率越大<sup>[9-10]</sup>。但部分研究者认为CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc预测LAT/SEC能力有限,ROC AUC较低,许多重要因素被忽略:如左房增大、LVEF减低,不同房颤类型(阵发性房颤或持续性房颤)、炎症指标等<sup>[11,20-21]</sup>。此外,在Yarmohammadi等<sup>[9]</sup>的研究中,约5%的LAT/SEC来自于CHADS<sub>2</sub>评分0组,在Ning等<sup>[22]</sup>的研究中,该比例甚至高达26.2%,迫切需要

新的模型预测 LAT/SEC。

既往许多研究表明 LAE、HSUA、FIB 增加卒中及栓塞事件风险<sup>[13,23-25]</sup>。我们研究观察到 LAE (OR=5.573,  $P<0.05$ )、HSUA (OR=1.884,  $P<0.05$ )、FIB (OR=1.600,  $P<0.05$ ) 是非瓣膜性房颤患者 LAE/SEC 的独立危险因素。与既往研究结果一致<sup>[12,14-15,26]</sup>。具体的机制仍不是很清楚。LAE 导致左房血流动力学发生变化,湍流形成,流速减低,导致血液淤滞及内皮损伤,进而促进房内血栓形成<sup>[23]</sup>;尿酸是嘌呤代谢的副产物,其末端步骤由黄嘌呤氧化酶催化,而黄嘌呤氧化酶是活性氧物质产生的主要来源,研究发现房颤患者左房/左心耳活性氧水平明显增高<sup>[27]</sup>,氧化应激对心内膜带来的损伤可能是心房血栓形成的基础。既往研究表明房颤患者 FIB 水平高于正常患者<sup>[28-30]</sup>,增加的 FIB 可能通过增加纤维蛋白的形成、与血小板糖蛋白 II b/III a 受体结合加剧血小板聚集,或通过其扰乱血流的流变效应(血液黏度、红细胞聚集)来促进血栓形成<sup>[29,31]</sup>。

我们尝试将 LAE、HSUA、FIB 纳入 CHADS<sub>2</sub> 及 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型,评估新模型预测 LAT/SEC 效能。Ning 等<sup>[22]</sup>共纳入 284 例非瓣膜性房颤患者,其中 LAT/SEC 61 例,加入 LAE、HSUA 后,CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型预测 LAT/SEC 明显提升。Zhang 等<sup>[32]</sup>的研究发现加入血尿酸代谢异常(包括 HSUA 及药物治疗后尿酸正常的高尿酸血症)后,CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型预测 LAT/SEC 效能提升,ROC AUC 差值为 0.0651 (95% CI: 0.0247, 0.105;  $Z=3.158, P<0.05$ )。与既往研究相同的是,我们发现 LAE 可提升 CHADS<sub>2</sub> 及 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型预测 LAT/SEC 的效能,AUC 分别从 0.614 升至 0.672, 0.695 至 0.785 (均  $P^* < 0.05$ ); HSUA 同样可提升预测效能,AUC 分别从 0.614 升至 0.647、0.695 至 0.719 (均  $P^* < 0.05$ )。不同的是,我们将 FIB 纳入 CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型,观察到加入 FIB 后,CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型预测 LAT/SEC 效能提升,AUC 分别从 0.614 升至 0.654、0.695 至 0.710 (均  $P^* < 0.05$ ),既往文献未见报道。我们亦是第 1 个将 LAE、HSUA、FIB 同时纳入 CHADS<sub>2</sub> 及 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型的研究,我们发现,此时模型预测 LAT/SEC 效能最大,AUC 值分别为 0.767、0.801,均  $P^* < 0.05$ 。

对于 CHADS<sub>2</sub>-VASc 评分为 0 (男性)或 1 (女性)的“低风险”患者,指南推荐无需抗凝,但既往研究提示,这部分患者中仍出现左房血栓/自发显影<sup>[9,22]</sup>。在这些患者中,无法使用 CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc 评估其真正的 LAT/SEC 风险。

我们的研究中,对于整组患者,模型 LAE+HSUA + FIB 预测 LAT/SEC 效能优于 CHADS<sub>2</sub>、CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型(AUC 差值分别为 0.142, 0.062,  $Z$  值分别为 7.494, 3.288, 均  $P^* < 0.05$ )。但联合 LAE、HSUA、FIB 在“低风险”患者中的预测能力如何,是否可二次筛选出真正的低风险患者尚不可知。我们尝试在“低风险”患者中,构建模型 LAE+HSUA+FIB\*, 发现该模型预测 LAT/SEC 的 AUC 为 0.752, 95% CI: 0.704, 0.797,  $P < 0.05$ 。LAE、HSUA、FIB 三者联合的新模型有助于进一步评估 CHADS<sub>2</sub>/CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型中的“低风险”患者,弥补 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型的不足,筛选出真正的低风险患者。

总之,除了临床因素外,超声指标、实验室检查结果亦是不可忽略的预测 LAT/SEC 的重要因素。我们将 LAE、HSUA、FIB 加入 CHADS<sub>2</sub> 及 CHADS<sub>2</sub>-VASc, 建立新模型,提高了预测 LAT/SEC 的能力。并评估了新因素预测 CHADS<sub>2</sub>-VASc 模型中低风险患者 LAT/SEC 的能力。在 CHADS<sub>2</sub> 及 CHADS<sub>2</sub>-VASc 加入 FIB 或同时加入 LAE、HSUA 及 FIB 是首次报道,未来仍需要更多的研究去验证新模型在临床的应用。

局限性:①本研究纳入的患者为拟做射频消融或电复律或左心耳封堵的非瓣膜性房颤患者,存在偏倚,并不能反映整个房颤人群。②以同年龄、同性别匹配得阴性组,无法得知年龄和性别是否是 LAT/SEC 的影响因素。③阳性组并未区分轻度、中度、重度自发显影及血栓,对是否可直接手术指导意义稍欠缺,需进一步细分具体的亚组。④未区分房颤持续时间、病程长短,这些因素或许可以预测结局。⑤使用左房前后径评估左房,而非左房容积,左房容积能更准确地评估左房大小。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults; national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study [J]. JAMA, 2001, 285 (18): 2370-2375.
- [2] Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study [J]. Stroke, 2005, 36(6): 1115-1119.
- [3] Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, et al. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2014, 7 (12): 1251-1265.
- [4] Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation [J]. Ann Thorac Surg, 1996, 61 (2): 755-

- 759.
- [5] Black IW, Hopkins AP, Lee LC, et al. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18(2):398-404.
- [6] Leung DY, Black IW, Cranney GB, et al. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24(3):755-762.
- [7] Wang B, Wang Z, Fu G, et al. Left atrial spontaneous echo contrast and ischemic stroke in patients undergoing percutaneous left atrial appendage closure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:723280.
- [8] Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, et al. Safety of transesophageal echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(11):1115-1127.
- [9] Yarmohammadi H, Klosterman T, Grewal G, et al. Efficacy of the CHADS<sub>2</sub> scoring system to assess left atrial thrombogenic milieu risk before cardioversion of non-valvular atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(5):678-683.
- [10] Zhang E, Liu T, Li Z, et al. High CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score predicts left atrial thrombus or spontaneous echo contrast detected by transesophageal echocardiography[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184:540-542.
- [11] Huang J, Liao HT, Fei HW, et al. Association of thromboembolic risk score with left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in non-anticoagulated nonvalvular atrial fibrillation patients [J]. *Cardiology*, 2018, 140(2):87-95.
- [12] Liu FZ, Liao HT, Lin WD, et al. Predictive effect of hyperuricemia on left atrial stasis in non-valvular atrial fibrillation patients [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258:103-108.
- [13] Numa S, Hirai T, Nakagawa K, et al. Hyperuricemia and transesophageal echocardiographic thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation at clinically low-intermediate risk[J]. *Circ J*, 2014, 78(7):1600-1605.
- [14] Tang RB, Dong JZ, Yan XL, et al. Serum uric acid and risk of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(11):1415-1421.
- [15] Kleemann T, Becker T, Strauss M, et al. Prevalence and clinical impact of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHADS<sub>2</sub> score[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2009, 10(3):383-398.
- [16] Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23(4):961-969.
- [17] Bernier M, Abdelmoneim SS, Stuart Moir W, et al. CUTE-CV: a prospective study of enhanced left atrial appendage visualization with microbubble contrast agent use during transesophageal echocardiography guided cardioversion[J]. *Echocardiography*, 2013, 30(9):1091-1097.
- [18] Zhao Y, Ji L, Liu J, et al. Intensity of left atrial spontaneous echo contrast as a correlate for stroke risk stratification in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27650.
- [19] Beppu S, Nimura Y, Sakakibara H, et al. Smoke-like echo in the left atrial cavity in mitral valve disease: its features and significance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 6(4):744-749.
- [20] Mascioli G, Lucca E, Michelotti F, et al. Severe spontaneous echo contrast/auricular thrombosis in "non-valvular" AF: value of thromboembolic risk scores [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2017, 40(1):57-62.
- [21] Providência R, Botelho A, Trigo J, et al. Possible refinement of clinical thromboembolism assessment in patients with atrial fibrillation using echocardiographic parameters[J]. *Europace*, 2012, 14(1):36-45.
- [22] Ning W, Li Y, Ma C, et al. The refinement of risk stratification for atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Int Heart J*, 2017, 58(6):885-893.
- [23] Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 1995, 92(4):835-841.
- [24] Shin HY, Jeong IH, Kang CK, et al. Relation between left atrial enlargement and stroke subtypes in acute ischemic stroke patients [J]. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2013, 15(3):131-136.
- [25] Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(12):956-963.
- [26] Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, et al. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 21(2):451-457.
- [27] Dudley SC Jr, Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases [J]. *Circulation*, 2005, 112(9):1266-1273.
- [28] Gustafsson C, Blombäck M, Britton M, et al. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 1990, 21(1):47-51.
- [29] Lip GY, Lowe GD, Rumley A, et al. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis[J]. *Am Heart J*, 1996, 131(4):724-730.
- [30] Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(7):1926-1931.
- [31] 耿蓬勃, 徐晓辉, 张丹凤, 等. 冠状动脉病变程度与胆红素血脂指数及纤维蛋白原水平的关系[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(4):237-240, 244.
- [32] Zhang X, Hu M, Wang X, et al. New perspective on the risk markers for left atrial thrombosis in patients with atrial fibrillation[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 110:50.