

## 房颤抗凝治疗后继发血栓风险的列线图模型构建

张帆

**[摘要]** 目的 探讨房颤患者抗凝治疗后继发血栓风险的列线图模型构建及预防措施。方法 回顾性分析240例房颤患者的临床资料,使用单因素和logistic多因素回归分析筛选出影响房颤抗凝治疗后继发血栓的独立危险因素,建立相关列线图预测模型,并提出预防性的措施。结果 高龄、有瓣膜病、左心房(LA)内径 $>40$  mm、血浆凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT) $\geq 15$  ng/ml是房颤患者抗凝治疗后继发血栓的危险因素( $OR$ 分别=5.77、4.11、3.50、3.49,  $P$ 均 $<0.05$ )。基于建立列线图预测模型,并对该模型进行内外部验证,结果显示建模集和验证集的C-index指数分别为0.84(95%CI 0.71~0.96)和0.84(95%CI 0.70~0.97),建模集和验证集的校正曲线均与标准曲线拟合较好,建模集和验证集的ROC曲线下面积分别为0.84和0.84。结论 对房颤患者进行抗凝治疗时应充分考虑年龄、瓣膜病、LA内径、TAT等因素,本次研究基于危险因素建立的列线图模型可有效预测和量化继发血栓的风险,有助于医务人员根据患者具体情况采取合理的干预措施,改善患者预后。

**[关键词]** 房颤; 抗凝治疗; 继发血栓; 危险因素; 列线图

**Study on the construction of histogram model of the risk of secondary thrombosis in patients with atrial fibrillation after anticoagulant therapy** ZHANG Fan. Department of Cardiovascular, The Third Hospital of Huzhou City, Huzhou 313000, China.

**[Abstract]** **Objective** To investigate the construction of a histogram model of the risk of secondary thrombosis in patients with atrial fibrillation (AF) after anticoagulant therapy and the preventive measures. **Methods** The clinical data of 240 cases of AF were retrospectively analyzed, and the risk factors for secondary thrombus after anticoagulation therapy in AF patients were analyzed, and related nomogram prediction model was established, thus to put forward preventive measures. **Results** Old age, valvular disease, LA diameter  $>40$  mm, TAT $\geq 15$  ng/ml were risk factors for secondary thrombus after anticoagulation therapy in AF patients ( $OR=5.77, 4.11, 3.50, 3.49, P<0.05$ ). Nomogram prediction model is established, and the results of internal and external validation of the model showed that the modeling and validation sets of C-index were 0.84(95% CI 0.71~0.96) and 0.84(95% CI 0.70~0.97). The areas under the ROC curve (AUC) of modeling and validation sets were 0.84 and 0.84. **Conclusion** Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation should fully consider age, valvular disease, LA diameter, and TAT. This study model can effectively predict and quantify the risk of blood clots in the secondary, help medical workers take reasonable intervention measures on the basis of the condition of the patients, improve the prognosis of patients.

**[Key words]** atrial fibrillation; anticoagulant therapy; secondary thrombus; risk factors; the column chart

国内一项大规模流行病学研究数据显示,心房颤动的发病率为0.77%,且发病率随着年龄的增加而增加<sup>[1]</sup>。临床上对于各类房颤患者,治疗的首要

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.003.010

作者单位:313000 浙江湖州,湖州市第三人民医院心血管内科

原则是抗凝,抗凝治疗对于患者预后具有重要意义<sup>[2]</sup>。然而,即使房颤患者术前进行常规抗凝治疗,患者仍有继发血栓的风险。在一项长达10年的随访研究发现,未接受抗血栓治疗、接受抗血小板治疗和口服抗凝治疗的患者继发血栓栓塞事件的概率分别为21.5%、21.2%和17.5%,死亡率分别为

86.2%、86.4%和72.7%<sup>[3]</sup>。目前,对于房颤患者抗凝治疗后继发血栓危险因素的报道较少。为此,本次研究以240例房颤患者为研究对象,拟在回归分析基础上建立预测房颤患者抗凝治疗后继发血栓的列线图模型,旨在为改善房颤患者预后提供科学依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年10月至2019年10月期间湖州市第三人民医院收治的房颤患者240例为研究对象,其中男性111例、女性129例;年龄43~91岁,平均(77.64±15.37)岁。纳入标准为:①符合房颤诊断标准<sup>[4]</sup>,即具有心悸症状、眩晕、气短、心前区疼痛等不适感,结合心电图确诊;②复律前经食道超声检查未发现左心房血栓;③术前已行口服抗凝治疗4周以上;④临床资料完整。排除标准为:①病程≤3个月;②合并严重的肝肾功能损伤等器质性疾病;③合并中枢神经系统疾病存在认知功能异常的患者。所有患者知情同意并自愿参与本次研究。

1.2 方法 通过医院信息系统采集所有入选患者的临床资料,包括性别、年龄、体重指数、高血压史、糖尿病史、疾病类型、血栓史、冠心病、瓣膜病、外周动脉疾病、主动脉斑块、复律方式、左心房(left atrium, LA)内径、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、血浆凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(thrombin-antithrombin Ⅲ complex, TAT)、血小板膜蛋白140 (granule membrane protein-140, GMP-140)、血浆血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)<sup>[5]</sup>、血浆D-二聚体(D-dimer, D-D)等资料信息。随访6个月,根据随访后是否出现抗凝治疗后继发血栓将患者分为发生组与未发生组,比较两组的临床资料。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0软件对本次研究中所有数据进行统计分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。采用logistic回归分析筛选出影响房颤患者抗凝治疗后继发血栓的独立危险因素。采用内外部验证法对建立的模型进行验证,模型的预测能力采用一致性指数(C-index)、校正曲线和受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行评价。采用R(R3.6.2)和rms程序包建立列线图模型。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较见表1

表1 两组临床资料比较/例

指标		发生组 (n=36)	未发生组 (n=204)
性别	男	9	102
	女	27	102
年龄	≥75岁	29	88
	<75岁	7	116
体重指数	≥24 kg/m <sup>2</sup>	24	92
	<24 kg/m <sup>2</sup>	12	112
高血压史	有	20	68
	无	16	136
糖尿病史	有	19	99
	无	17	105
疾病类型	阵发性	6	65
	持续性	22	88
	慢性	8	51
血栓史	有	18	62
	无	18	142
冠心病	有	30	122
	无	6	82
瓣膜病	有	32	118
	无	4	86
外周动脉疾病	有	24	66
	无	12	138
主动脉斑块	有	28	117
	无	8	87
复律方式	直流电	22	142
	药物	14	62
LA内径	≤40 mm	30	108
	>40 mm	6	96
LVEF	≤55%	26	133
	>55%	10	71
TAT	≥15 ng/ml	25	72
	<15 ng/ml	11	132
GMP-140	≥12 ng/ml	32	141
	<12 ng/ml	4	63
vWF	≥120%	24	69
	<120%	12	135
D-D含量	≥0.6 μg/ml	30	125
	<0.6 μg/ml	6	79

由表1可见,两组患者的性别、年龄、BMI、高血压史、血栓史、冠心病、瓣膜病、外周动脉疾病、主动

脉斑块、LA内径、TAT、GMP-140、vWF、D-D含量比较,差异有统计学意义( $\chi^2$ 分别=7.69、17.15、5.70、6.51、5.29、7.30、12.58、15.37、5.34、11.57、14.82、5.94、13.91、6.51, $P$ 均 $<0.05$ ),但两组糖尿病史、复律方式、LVEF比较,差异均无统计学意义( $\chi^2$ 分别=0.22、1.02、0.68, $P$ 均 $>0.05$ )。

### 2.2 房颤患者抗凝治疗后是否继发血栓的多因素 logistic 回归分析见表2

表2 房颤患者抗凝治疗后是否继发血栓的多因素 logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
性别	-0.72	0.41	3.15	$>0.05$	0.49	0.22~ 1.08
年龄	1.75	0.47	13.82	$<0.05$	5.77	2.29 ~ 14.56
BMI	0.61	0.42	2.13	$>0.05$	1.83	0.81~ 4.15
高血压史	0.26	0.40	0.41	$>0.05$	0.30	0.59~ 2.86
血栓史	0.37	0.42	0.77	$>0.05$	1.45	0.63~ 3.31
冠心病	0.47	0.39	1.43	$>0.05$	1.60	0.74~ 3.47
瓣膜病	1.41	0.58	5.91	$<0.05$	4.11	1.31 ~ 12.85
外周动脉疾病	0.72	0.40	2.76	$>0.05$	1.31	0.39~ 2.67
主动脉斑块	0.22	0.43	0.26	$>0.05$	0.80	0.35~ 1.86
LA内径	1.25	0.50	6.11	$<0.05$	3.50	1.29 ~ 9.44
TAT	1.25	0.42	8.64	$<0.05$	3.49	1.51 ~ 8.03
GMP-140	0.71	0.41	3.03	$>0.05$	0.49	0.22~ 1.09
vWF	1.06	0.41	2.62	$>0.05$	0.35	0.16~ 0.79
D-D含量	0.66	0.67	0.95	$>0.05$	0.52	0.34~ 1.33

由表2可见,年龄、瓣膜病、LA内径、TAT为房颤患者抗凝治疗后是否继发血栓的危险因素( $OR$ 分别=5.77、4.11、3.50、3.49, $P$ 均 $<0.05$ )。

### 2.3 影响房颤患者抗凝治疗后继发血栓的风险模型的建立与验证

2.3.1 本次研究基于筛选出的独立危险因素建立了预测房颤患者抗凝治疗后是否继发血栓的列线图模型,见图1。

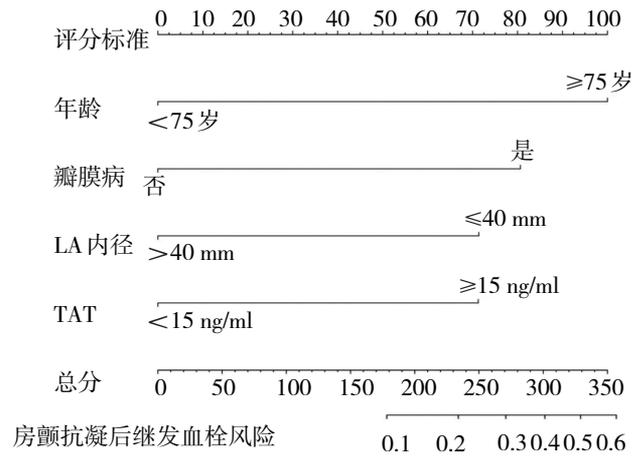
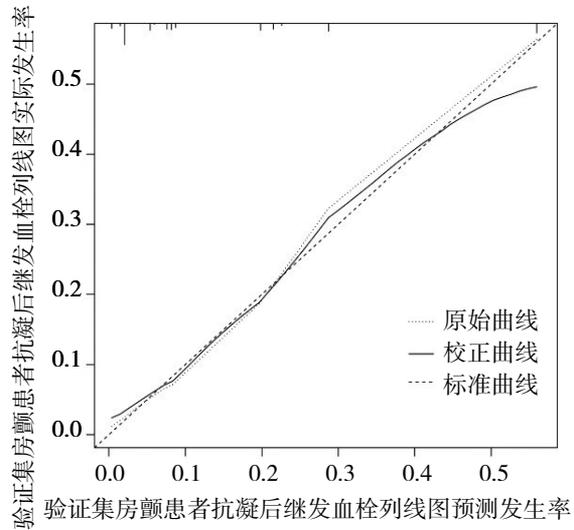
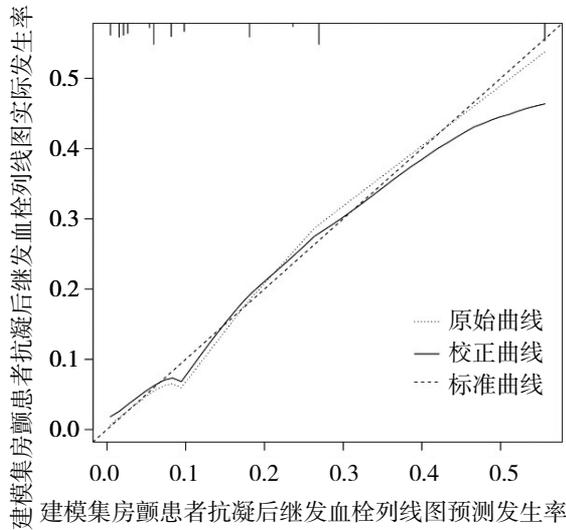


图1 预测房颤患者抗凝治疗后继发血栓的风险模型的建立

2.3.2 通过将建模集原始数据重复抽样1 000次后对模型进行内部验证(Bootstrap法),对比建模集与验证集差异,见图2。



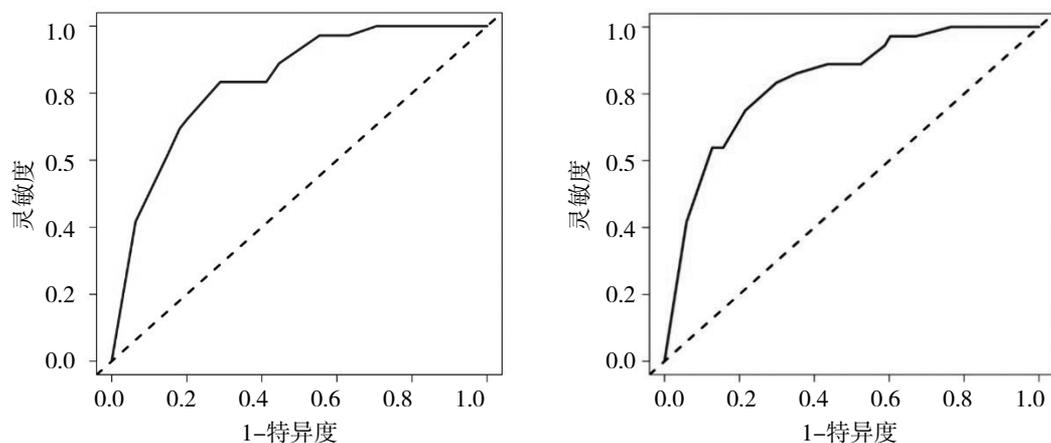
注:左侧为建模集,右侧为验证集。

图2 列线图模型的校正曲线验证

由图2可见,建模集和验证集的C-index指数分别为0.84(95%CI 0.71~0.96)和0.84(95%CI 0.70~0.97)。

### 2.3.3 列线图模型的ROC曲线验证见图3

由图3可见,两组ROC曲线下面积分别为0.84和0.84。



注:左侧为建模集,右侧为验证集。

图3 列线图模型的ROC曲线验证

### 3 讨论

房颤患者发生缺血性脑卒中的风险是普通人群的5倍,且20%~30%的缺血性脑卒中患者可归因于房颤<sup>[6]</sup>。房颤的发生不仅降低了患者的生命质量,同时也增加了脑卒中、心力衰竭等严重并发症的发生率。然而,尽管房颤患者在接受系统的抗凝治疗甚至强化治疗之后,仍有2.5%的左心房血栓发生<sup>[7]</sup>。有资料显示,对于房颤患者,抗凝治疗不充分时血栓相关性事件发生风险可达到5%~7%<sup>[8]</sup>。因此,找出影响房颤患者抗凝治疗后继发血栓的危险因素并在早期采取针对性的预防措施对改善疾病预后具有重要价值。

本次研究采用单因素和多因素回归分析法筛选出高龄、有瓣膜病、LA内径>40 mm、TAT $\geq$ 15 ng/ml是影响房颤患者抗凝治疗后继发血栓的危险因素。多项资料均显示房颤的发生与年龄密切相关,年龄 $\geq$ 65岁人群房颤发病率达6.5%,更有报道年龄>80岁人群房颤发病率达23.5%<sup>[9]</sup>。年龄对于房颤患者的影响主要考虑随着患者年龄的增加,合并各类基础疾病较多,机体内免疫器官逐渐衰退,抗凝治疗后患者体内凝血指标虽维持至正常水平。但一旦实施手术或停用抗凝药,体内代谢能力明显会降低,影响患者凝血状态。瓣膜病患者发生房颤患者抗凝治疗后继发血栓主要与二尖瓣增厚、狭窄、钙化、交界处融合等异常有关<sup>[10]</sup>。LA内径>40 mm是本次研究的另一危险因素,左心耳在房颤以及血栓的发生发展过程中起着非常关键的作用,可在左心房与左心室之间形成一个沟通的桥梁作用。当左心房扩大到一定程度后可能导致心房内血流明显下降,进而淤积在左心室形成血栓。有资料显示,左心房的扩大与心肌

细胞凋亡导致的细胞重建过程有关,心房的扩大常导致患者内皮损伤,进而激活纤溶系统<sup>[11]</sup>;同时LA扩大,左心房内血流动力学发生明显改变,纤维蛋白介导的凝血因子以及红细胞聚集于左心房内附壁形成血栓。因此,即使抗凝药短期可改善患者的凝血状态,但心房的不断增厚扩大反而加速了患者血栓形成过程。TAT是反映凝血功能亢进的一项敏感的凝血分子标志物。一项对24例孤立性房颤患者血浆TAT的研究发现,孤立性房颤中风患者血浆TAT水平显著高于冠心病中风患者,提示房颤可引起患者凝血功能亢进,进而促使血栓发生<sup>[12]</sup>。

本次研究对房颤患者抗凝治疗继发血栓风险构建了列线图模型,并且对模型进行了检验,发现建模集和验证集的校正曲线和标准曲线拟合较好,证明了本次模型具有良好的预测精准度。基于上述研究,对房颤患者进行抗凝治疗时应在早期充分考虑年龄、瓣膜病、LA内径、TAT等因素,具体采取以下预防措施。①对年龄 $\leq$ 75岁房颤患者,应尽早进行凝血分子标志物的筛查,尤其是TAT指标的筛查,并尽早进行抗凝治疗。②积极控制瓣膜病。对早期发现瓣膜病的患者可采取适当措施,如进行瓣膜置换术或瓣膜成形术,将瓣膜病导致患者抗凝治疗继发血栓的风险降至最低。③对于心房增大或合并心力衰竭患者,早期采取积极措施减少心房与心室重构的风险,进而减少基础疾病对抗凝药治疗的影响。④对脑卒中高风险的房颤人群进行抗凝时可使用三联疗法进行治疗。抗凝期间以及抗凝后定期检查患者凝血功能供相关指标。

综上所述,高龄、有瓣膜病、LA内径>40 mm、TAT $\geq$ 15 ng/ml是房颤患者抗凝治疗后继发血栓的

独立危险因素,基于危险因素建立的列线图模型可有效预测和量化继发血栓的风险,有助于医护人员记忆和理解模型的临床意义,从而进一步改善房颤患者的预后。

同时,本研究存在一定的不足之处,如本研究为单中心研究,研究对象主要来自本医疗机构内就诊患者,且样本量较小,不具有广泛性与代表性,因此后期仍需进一步扩大样本量在多中心进行进一步验证。

#### 参考文献

- Margulescu AD, Mont L. Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: Differences in management [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15(8): 601-618.
- Atzema CL, Singh SM. Acute management of atrial fibrillation: From emergency department to cardiac care unit [J]. *Cardiol Clin*, 2018, 36(1): 141-159.
- Gundlund A, Xian Y, Peterson ED, et al. Prestroke and poststroke antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation results from a nationwide cohort [J]. *JAMA Network Open*, 2018, 1(1): e180171.
- 李雪博,舒尚志,李小雪,等.心外膜脂肪组织体积与心房颤动的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 318(12): 47-52.
- 陈永利,陈娟,杨丽,等.组织因子和组织因子途径抑制物在心房颤动患者心源性卒中急性期的变化[J]. *中华高血压杂志*, 2020, 28(1): 50-54.
- Wintgens LIS, Vorselaars VMM, Klaver MN, et al. Left atrial appendage closure in atrial fibrillation patients with prior major bleeding or ineligible for oral anticoagulation [J]. *Neth Heart J*, 2019, 27(12): 613-620.
- Poggesi A, Barbato C, Galmozzi F, et al. Role of biological markers for cerebral bleeding risk STRATification in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulants for primary or secondary prevention of ischemic Stroke (strat-AF study): study design and methodology [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(10): 626.
- Jaakkola S, Kiviniemi TO, Airaksinen KEJ. Cardioversion for atrial fibrillation - how to prevent thromboembolic complications? [J]. *Ann Med*, 2018, 50(7): 549-555.
- 谢秀峰,陈凤英. 473例心房颤动患者复律前抗凝与血栓栓塞风险评估[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2020, 42(4): 387-389, 397.
- 雷明,焦琳阳,代晗星.经食管实时三维超声心动图定量评价非瓣膜病性房颤-二尖瓣反流患者心脏功能的研究[J]. *影像科学与光化学*, 2020, 38(5): 91-96.
- 李厚忠,郭金兴,张胜强,等. FGF-1对TGF- $\beta$ -1诱导的H9c2心肌细胞凋亡与Caspase-3, Caspase-8和Caspase-9表达的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(7): 30-35.
- Topcuoglu MA, Haydari D, Ozturk S, et al. Plasma levels of coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke patients with lone atrial fibrillation [J]. *Neurol Sci*, 2000, 21(4): 235-240.

(收稿日期 2021-03-08)

(本文编辑 葛芳君)

(上接第225页)

- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis [J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 154-160.
- Vasilescu C, Rossi S, Shimizu M, et al. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis [J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): e7405.
- Moore CC, McKillop IH, Huynh T. MicroRNA expression following activated protein C treatment during septic shock [J]. *J Surg Res*, 2013, 182(1): 116-126.
- Vasilescu C, Dragomir M, Tanase M, et al. Circulating miRNAs in sepsis-A network under attack: An in-silico prediction of the potential existence of miRNA sponges in sepsis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183334.
- Yin KJ, Olsen K, Hamblin M, et al. Vascular endothelial cell-specific microRNA-15a inhibits angiogenesis in hindlimb ischemia [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(32): 27055-27064.
- Goodwin AJ, Guo C, Cook JA, et al. Plasma levels of microRNA are altered with the development of shock in human sepsis: An observational study [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 440.
- Gavard J, Gutkind JS. VEGF Controls endothelial-cell permeability promoting  $\beta$ -arrestin-dependent Endocytosis VE-cadherin [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(11): 1223-1234.
- Wang X, Wang X, Liu X, et al. miR-15a/16 are upregulated in the serum of neonatal sepsis patients and inhibit the LPS-induced inflammatory pathway [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5683-5690.

(收稿日期 2021-12-01)

(本文编辑 高金莲)