

## · 心房颤动专题研究 ·

## 非瓣膜性心房颤动患者左心房或左心耳血栓形成危险因素 Meta 分析



扫描二维码  
查看原文

杨尹<sup>1</sup>, 杨金江<sup>2</sup>, 李晓霞<sup>1</sup>, 张国美<sup>1</sup>, 杨丽<sup>1</sup>, 成家茂<sup>3</sup>, 陈海燕<sup>1</sup>

**【摘要】** **目的** 通过Meta分析探讨非瓣膜性心房颤动(NVAF)患者左心房(LA)或左心耳(LAA)血栓形成的危险因素。**方法** 通过计算机系统检索PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据知识服务平台公开发表的关于NVAF患者LA或LAA血栓形成危险因素的文献,检索时限从建库至2022-03-31。由2名研究者完成文献检索、筛选和数据提取,使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评估纳入文献的质量。使用RevMan 5.4软件进行Meta分析。**结果** 最终共纳入15篇文献进行Meta分析,其中中文文献8篇,英文文献7篇;共有7 719例患者;共涉及10个危险因素,分别为年龄、非阵发性心房颤动(AF)、卒中史、充血性心力衰竭史、周围血管病、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分、D-二聚体、左心房前后径(LAD)、左心室射血分数(LVEF)、B型利钠肽(BNP)。Meta分析结果显示,年龄增长[OR=1.02, 95%CI(1.01, 1.04), P=0.000 5]、非阵发性AF[OR=3.24, 95%CI(1.85, 5.68), P<0.000 1]、卒中史[OR=2.44, 95%CI(1.27, 4.67), P=0.007]、充血性心力衰竭史[OR=1.45, 95%CI(1.02, 2.06), P=0.04]、周围血管病[OR=3.14, 95%CI(1.38, 7.14), P=0.006]、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分升高[OR=1.41, 95%CI(1.06, 1.87), P=0.02]、D-二聚体升高[OR=1.85, 95%CI(1.19, 2.87), P=0.006]、LAD增大[OR=1.11, 95%CI(1.04, 1.18), P=0.002]、LVEF降低[OR=0.92, 95%CI(0.90, 0.94), P<0.000 01]是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素,BNP不是NVAF患者LA或LAA血栓形成的影响因素[OR=1.00, 95%CI(1.00, 1.00), P=0.08]。敏感性分析结果显示,更换效应模型后,各变量的Meta分析结果完全一致或基本一致,表明结果可靠。对报道LAD与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的文献进行发表偏倚分析,结果显示,漏斗图的数据点大致分布在对称轴的两侧,且大部分数据点分布在漏斗图的中上部,提示报道LAD与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系文献的发表偏倚较小。**结论** 年龄增大、非阵发性AF、卒中史、充血性心力衰竭史、周围血管病、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分升高、D-二聚体升高、LAD增大、LVEF降低是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素。

**【关键词】** 心房颤动;非瓣膜性心房颤动;左心房;左心耳;血栓形成;危险因素;Meta分析

**【中图分类号】** R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.334

杨尹, 杨金江, 李晓霞, 等.非瓣膜性心房颤动患者左心房或左心耳血栓形成危险因素的Meta分析[J].实用心脑血管病杂志, 2022, 30(12): 6-12. [www.syxnf.net]

YANG Y, YANG J J, LI X X, et al.Risk factors for left atrial or left atrial appendage thrombosis in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(12): 6-12.

### Risk Factors for Left Atrial or Left Atrial Appendage Thrombosis in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: a Meta-analysis YANG Yin<sup>1</sup>, YANG Jinjiang<sup>2</sup>, LI Xiaoxia<sup>1</sup>, ZHANG Guomei<sup>1</sup>, YANG Li<sup>1</sup>, CHENG Jiamao<sup>3</sup>, CHEN Haiyan<sup>1</sup>

1.Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Dali University/Department of Ultrasound, School of Clinical Medicine, Dali University, Dali 671000, China

2.Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, China

3.Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, China

Corresponding author: CHENG Jiamao, E-mail: 276625041@qq.com; CHEN Haiyan, E-mail: 316573230@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the risk factors of left atrial (LA) or left atrial appendage (LAA) thrombosis in

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(2022Y855)

1.671000云南省大理市, 大理大学第一附属医院超声科 大理大学临床医学院超声教研室 2.671000云南省大理市, 大理大学第一附属医院血管外科 3.671000云南省大理市, 大理大学基础医学院解剖学教研室

通信作者: 成家茂, E-mail: 276625041@qq.com 陈海燕, E-mail: 316573230@qq.com

patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) by meta-analysis. **Methods** The literature on the risk factors of thrombosis in LA or LAA of NVAF patients published in PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, Chinese Biomedical Database, CNKI, VIP, Wanfang Data was searched through the computer system. The retrieval time limit was from database creation to 2022-03-31. Literature search, screening, and data extraction were performed by two researchers. The quality of the included literature was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** Finally, a total of 15 literature were included for meta-analysis, including 8 Chinese literature and 7 English literature, with a total of 7 719 patients. A total of 10 risk factors were involved, which were age, non paroxysmal atrial fibrillation (AF), history of stroke, history of congestive heart failure, peripheral vascular disease, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, D-dimer, left atrial diameter (LAD), left ventricular ejection fraction (LVEF), and B-type natriuretic peptide (BNP). The results of meta-analysis showed that age increase [OR=1.02, 95%CI (1.01, 1.04), P=0.000 5], non paroxysmal AF [OR=3.24, 95%CI (1.85, 5.68), P < 0.000 1], stroke history [OR=2.44, 95%CI (1.27, 4.67), P=0.007], history of congestive heart failure [OR=1.45, 95%CI (1.02, 2.06), P=0.04], peripheral vascular disease [OR=3.14, 95%CI (1.38, 7.14), P=0.006], increased CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score [OR=1.41, 95%CI (1.06, 1.87), P=0.02], increased D-dimer [OR=1.85, 95%CI (1.19, 2.87), P=0.006], increased LAD [OR=1.11, 95%CI (1.04, 1.18), P=0.002], and decreased LVEF [OR=0.92, 95%CI (0.90, 0.94), P < 0.000 01] were risk factors for LA or LAA thrombosis in NVAF patients, BNP was not an influencing factor for LA or LAA thrombosis in NVAF patients [OR=1.00, 95%CI (1.00, 1.00), P=0.08]. The sensitivity analysis results showed that after the replacement of the effect model, the meta-analysis results of each variable were completely consistent or basically consistent, indicating that the results were reliable. The publication bias analysis of literature reporting the relationship between LAD and LA or LAA thrombosis in NVAF patients showed that the data points of funnel plot were roughly distributed on both sides of the symmetry axis, and most of the data points were distributed in the middle and upper part of the funnel plot, suggesting that the publication bias of literature reporting the relationship between LAD and LA or LAA thrombosis in NVAF patients was small. **Conclusion** Age increase, non paroxysmal AF, stroke history, congestive heart failure history, peripheral vascular disease, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score increase, D-dimer increase, LAD increase, LVEF decrease are the risk factors of LA or LAA thrombosis in NVAF patients.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Non-valvular atrial fibrillation; Left atrium; Left auricle; Thrombosis; Risk factors; Meta-analysis

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是最常见的心律失常类型之一, 我国AF患病率约为0.77%, 其中绝大多数为非瓣膜性心房颤动 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF), 且NVAF患者的栓子主要位于左心房 (left atrial, LA) 或左心耳 (left atrial appendage, LAA) [1-2]。而发现临床上NVAF患者LA或LAA血栓形成的高危因素, 并据此采取针对性的防治措施至关重要。鉴于国内外有关NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素研究结果尚不统一, 各研究质量参差不齐, 单个研究样本量相对较小, 本文采用Meta分析的方法, 系统分析了NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素, 以期识别LA或LAA血栓形成高危患者并采取针对性的预防措施提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准 纳入标准: (1) 研究对象为NVAF患者, 所有患者经超声心动图检查后依据LA或LAA血栓形成情况分为血栓组和非血栓组; (2) 研究目的为分析NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素; (3) 研究类型为队列研究或病例对照研究, 语种仅限于中、英文; (4) 原始数据可直接获得或可通过数据计算出危险因素的OR值及其95%CI。排除标准: (1) 重复发表的文献; (2) 原始数据缺失的文献; (3) 会议论文、Meta分析、综述、病例报道及未公开发表的文献。

1.2 文献检索策略 通过计算机系统检索PubMed、Cochrane

Library、Web of Science、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据知识服务平台公开发表的关于NVAF患者LA或LAA血栓形成危险因素的文献, 检索时限从建库至2022-03-31。中文检索词包括: “房颤” “左心耳/左心房” “血栓形成” “影响因素/危险因素/病因/相关因素” “病例对照研究”; 英文检索词包括: “thrombosis/thromboses” “NVAF/non-valvular atrial fibrillation/nonvalvular AF” “left atrial appendage/LAA/LA/left atrial” “risk factors/related factors” “case-control study”。以PubMed为例, 检索式为: (atrial fibrillation [ Mesh ] ) OR ( NVAF OR non-valvular atrial fibrillation OR nonvalvular AF [ Title/Abstract ] ) AND ( thrombosis [ Mesh ] ) AND ( left atrial appendage OR LAA OR LA OR left atrial [ Title/Abstract ] ) AND ( risk factors [ Mesh ] )。

1.3 文献筛选与资料提取 由2名研究者完成文献检索、筛选和数据提取。先将所有检索到的文献导入Endnote X9软件进行去重, 之后通过阅读文献和摘要进行初筛, 排除明显不相关的文献后通过阅读全文进行复筛。当对纳入文献存在争议时, 由第3名研究者进行评定。提取的资料包括第一作者、发表年份、样本量和危险因素。

1.4 文献质量评价 使用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) [3] 评估纳入文献的质量。NOS评分总分9分, NOS评分≥7分为高质量, NOS评分5-6分为中等质量, NOS评分<5分为低质量。

1.5 统计学方法 使用RevMan 5.4软件进行Meta分析。效应指标采用OR值及其95%CI描述。采用Q检验和I<sup>2</sup>检验评估纳入文献的统计学异质性，若P≥0.1且I<sup>2</sup>≤50%表明各文献间不存在统计学异质性，采用固定效应模型进行Meta分析；若P<0.1或I<sup>2</sup>>50%表明各文献间存在统计学异质性，采用随机效应模型进行Meta分析。更换效应模型进行敏感性分析。对报道某危险因素篇数>10篇的文献，采用漏斗图评价其发表偏倚。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到相关文献817篇，根据纳入和排除标准进行筛选，最终共纳入15篇文献<sup>[4-18]</sup>进行Meta分析，文献筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价结果 15篇文献<sup>[4-18]</sup>中，中文文献8篇<sup>[4-11]</sup>，英文文献7篇<sup>[12-18]</sup>；共有7 719例患者（血栓组1 442例，非血栓组6 277例）；共涉及10个危险因素，分别为年龄、非阵发性AF、卒中史、充血性心力衰竭史、周围血管病、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分、D-二聚体、左心房前后径（left atrial diameter, LAD）、左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）、B型利钠肽（B-type natriuretic peptide, BNP）；NOS评分均≥7分，见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 年龄 有6篇文献<sup>[5, 8-10, 12, 15]</sup>报道了年龄与NVAF患者LA或LAA血栓形成的关系，各文献间不存在统计学异质性（P=0.22, I<sup>2</sup>=28%），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，年龄增长是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素〔OR=1.02, 95%CI（1.01, 1.04）, P=0.000 5〕，见图2。

2.3.2 非阵发性AF 有10篇文献<sup>[4-5, 7-9, 11-12, 14-15, 17]</sup>报道了非阵发性AF与NVAF患者LA或LAA血栓形成的关系，各文献间存在统计学异质性（P<0.000 1, I<sup>2</sup>=74%），采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示，非阵发性AF是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素〔OR=3.24, 95%CI（1.85, 5.68）, P<0.000 1〕，见图3。

2.3.3 卒中史 有9篇文献<sup>[4-5, 7-9, 11, 13, 15-16]</sup>报道了卒中史与NVAF患者LA或LAA血栓形成的关系，各文献间存在统计学异质性（P<0.000 1, I<sup>2</sup>=78%），采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示，卒中史是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素〔OR=2.44, 95%CI（1.27, 4.67）, P=0.007〕，见图4。

2.3.4 充血性心力衰竭史 有5篇文献<sup>[5-6, 10-11, 13]</sup>报道了充血性心力衰竭史与NVAF患者LA或LAA血栓形成的关系，各文献间不存在统计学异质性（P=0.54, I<sup>2</sup>=0），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，充血性心力衰竭史是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素〔OR=1.45, 95%CI（1.02, 2.06）, P=0.04〕，见图5。

2.3.5 周围血管病 有3篇文献<sup>[4, 11, 16]</sup>报道了周围血管病与NVAF患者LA或LAA血栓形成的关系，各文献间不存在统计学异质性（P=0.38, I<sup>2</sup>=0），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，周围血管病是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素〔OR=3.14, 95%CI（1.38, 7.14）, P=0.006〕，见图6。

2.3.6 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分 有6篇文献<sup>[6, 8-12]</sup>报道了

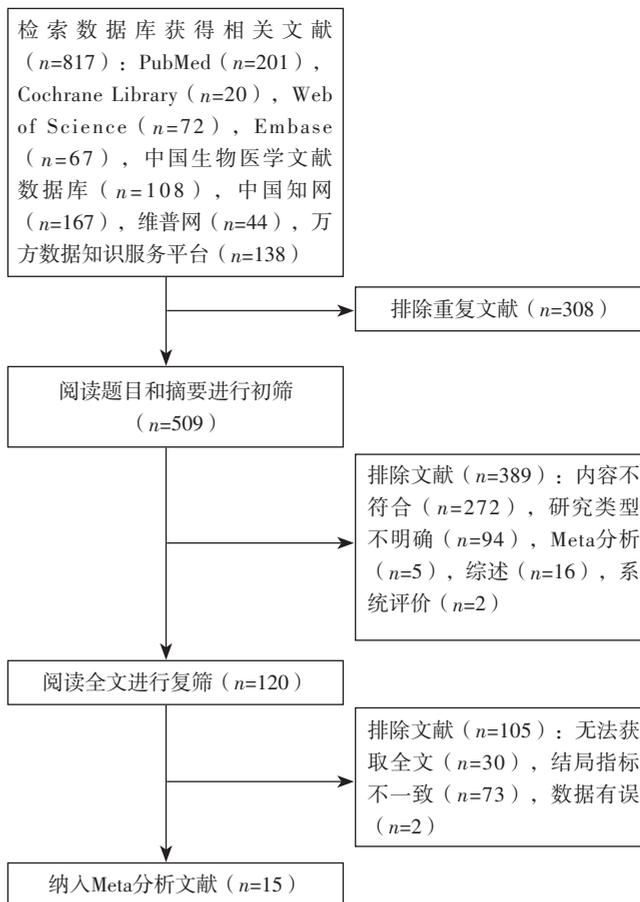


图1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening flowchart

表1 纳入文献的基本特征及质量评价结果

Table 1 Basic features and quality assessment of the involved literature

第一作者	发表年份	样本量 (例)		危险因素	NOS评分 (分)
		血栓组	非血栓组		
付伟伟 <sup>[4]</sup>	2015	39	149	②③⑤⑧	8
马建帅 <sup>[5]</sup>	2021	88	608	①②③④⑦⑧⑨⑩	8
马林 <sup>[6]</sup>	2022	70	142	④⑥⑧⑩	7
汤裕华 <sup>[7]</sup>	2018	11	180	②③⑧⑩	7
李奇 <sup>[8]</sup>	2017	34	68	①②③⑥⑧⑨	7
景莉娟 <sup>[9]</sup>	2017	60	413	①②③⑥⑧	8
何长健 <sup>[10]</sup>	2021	62	432	①④⑥⑧⑨	7
杨英 <sup>[11]</sup>	2020	42	253	②③④⑤⑥⑧⑩	9
WANG <sup>[12]</sup>	2018	80	392	①②⑥⑧⑨	8
HAN <sup>[13]</sup>	2020	48	1 054	③④⑧	9
DU <sup>[14]</sup>	2021	35	520	②⑦⑧⑩	8
LI <sup>[15]</sup>	2021	574	1 239	①②③⑧⑨	9
ZHANG <sup>[16]</sup>	2021	46	192	③⑤⑨	8
LIU <sup>[17]</sup>	2021	20	402	②⑦⑧	8
SONG <sup>[18]</sup>	2020	233	233	⑧⑨⑩	7

注：①为年龄，②为非阵发性心房颤动，③为卒中史，④为充血性心力衰竭史，⑤为周围血管病，⑥为CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分，⑦为D-二聚体，⑧为左心房前后径（LAD），⑨为左心室射血分数（LVEF），⑩为B型利钠肽（BNP）；NOS=纽卡斯尔-渥太华量表

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分与NVAF患者LA或LAA血栓形成的关系,各文献间存在统计学异质性 ( $P=0.010$ ,  $I^2=67%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分升高是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素 [ $OR=1.41$ ,  $95%CI(1.06, 1.87)$ ],  $P=0.02$ ],见图7。

2.3.7 D-二聚体 有3篇文献<sup>[5, 14, 17]</sup>报道了D-二聚体与NVAF患者LA或LAA血栓形成的关系,各文献间不存在统计学异质

性 ( $P=0.76$ ,  $I^2=0$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,D-二聚体升高是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素 [ $OR=1.85$ ,  $95%CI(1.19, 2.87)$ ],  $P=0.006$ ],见图8。

2.3.8 LAD 有14篇文献<sup>[4-15, 17-18]</sup>报道了LAD与NVAF患者LA或LAA血栓形成的关系,各文献间存在统计学异质性 ( $P<0.00001$ ,  $I^2=84%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,LAD增大是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素 [ $OR=1.11$ ,  $95%CI(1.04, 1.18)$ ],  $P=0.002$ ],见图9。

2.3.9 LVEF 7篇文献<sup>[5, 8, 10, 12, 15-16, 18]</sup>报道了LVEF与NVAF患者LA或LAA血栓形成的关系,各文献间不存在统计学异质性 ( $P=0.08$ ,  $I^2=47%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,LVEF降低是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素 [ $OR=0.92$ ,  $95%CI(0.90, 0.94)$ ],  $P<0.00001$ ],见图10。

2.3.10 BNP 6篇文献<sup>[5-7, 11, 14, 18]</sup>报道了BNP与NVAF患者LA或LAA血栓形成的关系,各文献间存在统计学异质性 ( $P=0.02$ ,  $I^2=64%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,BNP不是NVAF患者LA或LAA血栓形成的影响因素 [ $OR=1.00$ ,  $95%CI(1.00, 1.00)$ ],  $P=0.08$ ],见图11。

2.4 敏感性分析结果 敏感性分析结果显示,更换效应模型后,各变量的Meta分析结果完全一致或基本一致,表明结果可靠,见表2。

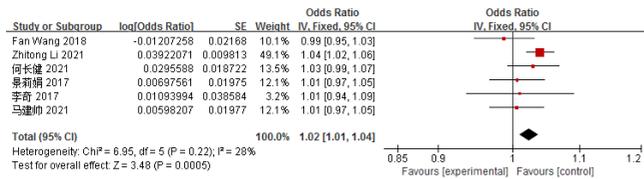


图2 年龄与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的森林图

Figure 2 Forest plot of the relationship between age and LA or LAA thrombosis in NVAF patients

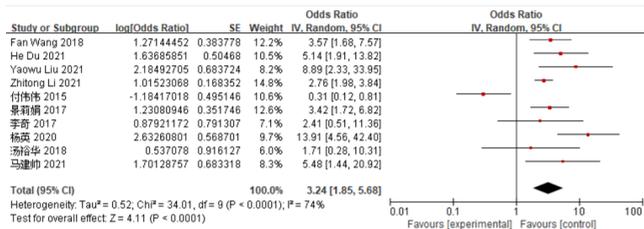


图3 非阵发性AF与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的森林图

Figure 3 Forest plot of the relationship between non paroxysmal AF and LA or LAA thrombosis in NVAF patients

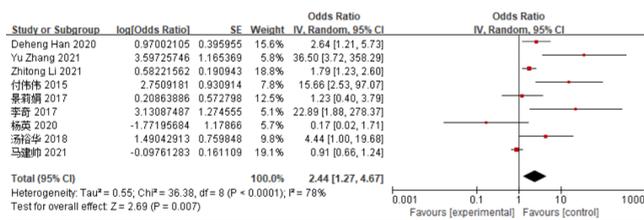


图4 卒中史与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的森林图

Figure 4 Forest plot of the relationship between stroke history and LA or LAA thrombosis in NVAF patients



图5 充血性心力衰竭史与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的森林图

Figure 5 Forest plot of the relationship between the history of congestive heart failure and LA or LAA thrombosis in NVAF patients

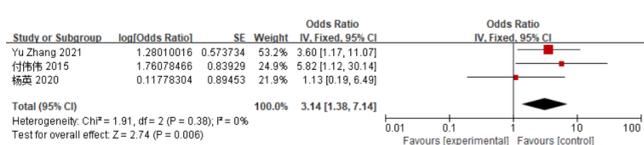


图6 周围血管病与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的森林图

Figure 6 Forest plot of the relationship between peripheral vascular disease and LA or LAA thrombosis in NVAF patients

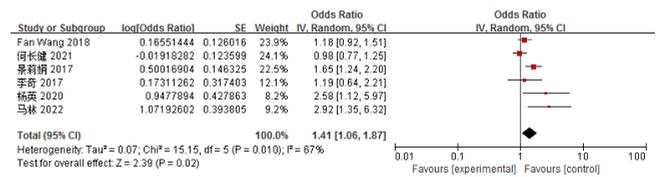


图7 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的森林图

Figure 7 Forest plot of the relationship between CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and LA or LAA thrombosis in NVAF patients

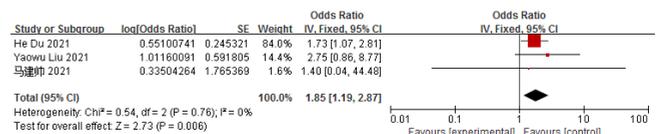


图8 D-二聚体与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的森林图

Figure 8 Forest plot of the relationship between D-dimer and LA or LAA thrombosis in NVAF patients

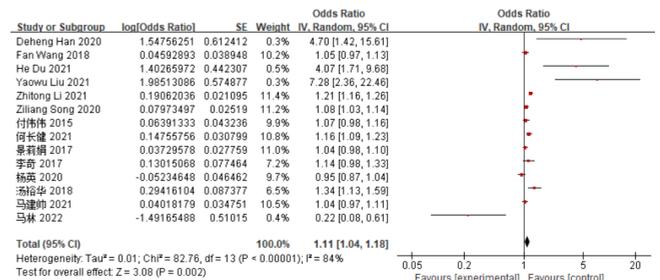


图9 LAD与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的森林图

Figure 9 Forest plot of the relationship between LAD and LA or LAA thrombosis in NVAF patients

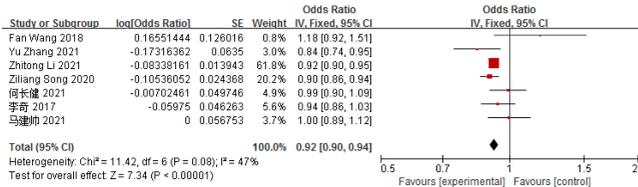


图10 LVEF与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的森林图

Figure 10 Forest plot of the relationship between LVEF and LA or LAA thrombosis in NVAF patients

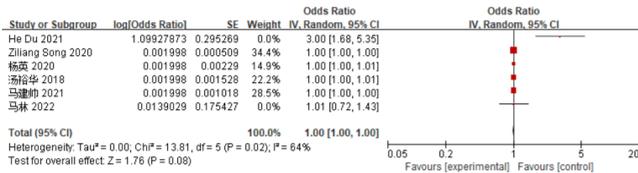


图11 BNP与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的森林图

Figure 11 Forest plot of the relationship between BNP and LA or LAA thrombosis in NVAF patients

表2 敏感性分析结果 [OR (95%CI)]

Table 2 Sensitivity analysis results

变量	随机效应模型	固定效应模型
年龄	1.02 (1.00, 1.04)	1.02 (1.01, 1.04)
非阵发性AF	3.24 (1.85, 5.68)	2.98 (2.35, 3.77)
卒中史	2.44 (1.27, 4.67)	1.42 (1.14, 1.77)
充血性心力衰竭史	1.45 (1.02, 2.06)	1.45 (1.02, 2.06)
周围血管病	3.14 (1.38, 7.14)	3.14 (1.38, 7.14)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分	1.41 (1.06, 1.87)	1.27 (1.10, 1.45)
D-二聚体	1.85 (1.19, 2.87)	1.85 (1.19, 2.87)
LAD	1.11 (1.04, 1.18)	1.11 (1.05, 1.18)
LVEF	0.92 (0.90, 0.94)	0.92 (0.90, 0.94)
BNP	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)

注: AF=心房颤动

2.5 发表偏倚分析结果 对报道LAD与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系的文献进行发表偏倚分析,结果显示,漏斗图的数据点大致分布在对称轴的两侧,且大部分数据点分布在漏斗图的中上部,提示报道LAD与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系文献的发表偏倚较小,见图12。

### 3 讨论

3.1 患者相关因素 本研究结果显示,年龄增大、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分升高是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素。流行病学调查显示,我国AF患病率为0.65%,且随着年龄增长AF患病率升高,80岁以上人群AF患病率高达7.5%<sup>[19]</sup>。AF患者年龄越大,其心血管存在病理性改变的可能性越大,高龄NVAF患者心脏多出现非对称性的球形改变,以抵消心房扩张过程中的房壁张力,维持心房结构稳定,但易引起心房内血流动力学改变,致使左心房失去有效、规律的收缩,血液滞留于左心房内,进而导致血栓形成。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分是通过进一步优化CHADS<sub>2</sub>评分建立的,是目前临床常用的评估AF患者卒中风险的方法,有研究表明,高CHADS<sub>2</sub>、

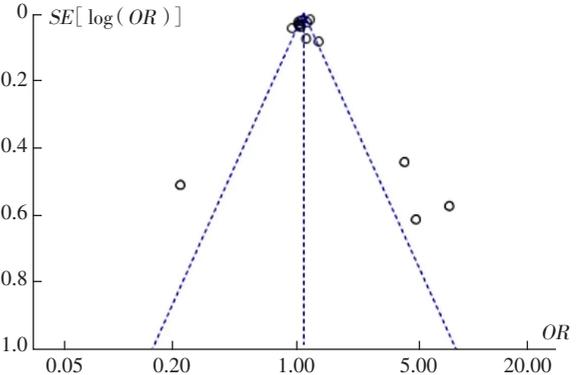


图12 报道LAD与NVAF患者LA或LAA血栓形成关系文献的漏斗图

Figure 12 Funnel diagram of literature reporting the relationship between LAD and LA or LAA thrombosis in NVAF patients

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分与LA血栓形成相关<sup>[20]</sup>。

3.2 疾病相关因素 本研究结果显示,非阵发性AF、卒中史、充血性心力衰竭史、周围血管病是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素。目前欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南<sup>[2]</sup>没有将AF类型列为影响LA/LAA血栓形成的因素。一项荟萃分析显示,非阵发性AF患者血栓栓塞的发生风险比阵发性AF患者增加了38%<sup>[21]</sup>。相对于阵发性AF患者,非阵发性AF患者表现出LA或LAA的结构重塑及心内膜弹性纤维增生,这可能导致血栓形成<sup>[22]</sup>。研究表明,卒中史是LAA血栓形成的独立危险因素<sup>[23-24]</sup>,且在CHADS<sub>2</sub>评分以及CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分中卒中史均被计为2分,所以要高度重视有卒中史的患者,如果其合并AF,那么完善相关检查以排除LA或LAA血栓形成是非常有必要的。充血性心力衰竭史已被纳入卒中的所有风险模型中,BALSAM等<sup>[25]</sup>研究显示,有充血性心力衰竭史的患者左心房扩大、LVEF降低和左心房血栓的发生率更高,低心输出量、心腔扩大后的血流紊乱以及心脏收缩功能降低均可能导致心内血栓的形成。有研究提示,AF患者由于炎症因子水平升高和血栓前状态导致周围血管病多发<sup>[26]</sup>。此外,研究表明,周围血管病患者左室舒张功能障碍发生率高于无周围血管病患者<sup>[27]</sup>。动脉粥样硬化可增加左心室后负荷和中心动脉压,损伤心肌舒张功能并造成心肌纤维化,这会降低左心室顺应性并诱发左心室舒张功能障碍<sup>[28]</sup>,而存在左心室舒张功能障碍的患者LAA排空减少,导致血流变缓慢,从而导致血栓形成<sup>[29]</sup>。

3.3 血清学相关因素 本研究结果显示,D-二聚体升高是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素。一项前瞻性研究结果表明,D-二聚体是由纤维蛋白降解后形成的,与血栓形成和溶解相关,是血液高凝状态的标志物之一,通过低水平的D-二聚体可排除心房血栓<sup>[30]</sup>。BNP主要由心室肌细胞合成,较小部分由心房肌细胞合成并分泌到外周循环,BNP的合成明显受左心室充盈压的影响。AF发作时左心房收缩功能受损和左心室充盈压升高可导致左心房血流淤滞,促进BNP的分泌,其可能有助于预测LA或LAA血栓形成<sup>[31]</sup>。本研究结果显示,BNP不是NVAF患者LA或LAA血栓形成的影响因素,可能与本研究纳入的相关文献的样本量较小有

关<sup>[6, 8, 12, 15]</sup>。

**3.4 超声相关指标** 本研究结果显示, LAD增大、LVEF降低是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素。扩大的LA增加LA或LAA血栓形成风险的确切机制目前仍不清楚。一般来说, LAD增大代表心房结构的重塑, 严重的LA重构会导致心房机械功能恶化, 导致心房血流淤滞和血栓形成<sup>[32]</sup>。另一个可能的机制是LA容积的增加会导致LAA血流动力学紊乱, 进而导致血栓形成<sup>[33]</sup>。经食管超声心动图检查数据表明, LA扩大和LA自发显影与栓塞事件之间存在关联<sup>[34]</sup>。有研究表明, 左心室收缩功能障碍表现为LVEF降低, 其是AF患者LAA血栓形成的独立预测因子, LVEF降低可导致左心室舒张末期容积增大, 导致左心室充盈压升高, 引起LAD增大, 进而促进LAA血栓形成<sup>[32]</sup>。

综上所述, 年龄增大、非阵发性AF、卒中史、充血性心力衰竭史、周围血管病、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分升高、D-二聚体升高、LAD增大、LVEF降低是NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素。临床医护人员可依据本研究结果积极识别AF患者中发生栓塞事件的高危患者。但本研究仍存在一定局限性: 虽然纳入了中、英文文献, 但其均为中国地区的研究, 可能存在一定发表偏倚; 纳入文献间的病例选择、样本量差异可能会增加研究间的异质性, 从而对本研究结果产生一定影响; 本研究发现还有其他因素如LAA的复杂性、HDL-C、吸烟等对NVAF患者LA或LAA血栓形成有影响, 但由于所涉及的文献仅有1篇或2篇或文献中相关数据无法提取或数据转换后无法使用, 导致无法进行Meta分析。因此, 建议未来开展更多高质量、大样本量的多中心研究进一步明确NVAF患者LA或LAA血栓形成的危险因素。

作者贡献: 杨尹进行文章的构思与设计, 撰写及修订论文; 杨尹、杨金江进行研究的实施与可行性分析; 杨尹、李晓霞进行资料收集; 杨尹、张国美进行资料整理; 杨尹、杨丽进行统计学处理; 成家茂、陈海燕负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] NACCARELLI G V, VARKER H, LIN J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104 (11): 1534-1539. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.07.022.

[2] CAMM A J, LIP G Y, DE CATERINA R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [J]. *Europace*, 2012, 14 (10): 1385-1413. DOI: 10.1093/europace/eus305.

[3] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25 (9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.

[4] 付伟伟, 李国东, 王喆. HDL-C与非瓣膜性心房颤动左心房/左心耳血栓形成的关系 [J]. *天津医科大学学报*, 2015, 21 (6): 498-502.

[5] 马建帅, 何长健, 袁明, 等. 非瓣膜性心房颤动左心耳血栓状态与纤维蛋白原的相关性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37 (9): 796-801. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2021.09.004.

[6] 马林, 张春秀, 拜文廉. 血浆纤维蛋白原水平与非瓣膜性心房颤动患者左心耳血栓形成的关系 [J]. *中国医药*, 2022, 17 (3): 376-380.

[7] 汤裕华, 顾新刚, 陈锦霞, 等. 经食道超声心动图评价的非瓣膜性房颤左心房血栓形成与脑钠肽相关性分析 [J]. *中国超声医学杂志*, 2018, 34 (2): 187-189. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2018.02.030.

[8] 李奇, 廖佳芬, 孔彬, 等. 经食管超声左心耳参数与心房颤动患者左心耳血栓和/或自发显影的关系 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2017, 31 (2): 131-134. DOI: 10.13333/j.cnki.cjcp.2017.02.007.

[9] 景莉娟, 陶海龙, 李凌, 等. HDL-C与非瓣膜性房颤左心房血栓形成的关系 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 52 (2): 209-212. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2017.02.026.

[10] 何长健, 张艳, 马建帅, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与非瓣膜性心房颤动患者左心耳血栓状态的相关性 [J]. *中国循环杂志*, 2021, 36 (9): 891-896.

[11] 杨英, 扶泽南, 杨龙, 等. 左心耳结构复杂性与非瓣膜性心房颤动患者左心耳血栓形成的关系 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35 (3): 277-281. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.03.009.

[12] WANG F, ZHU M Y, WANG X Y, et al. Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18 (1): 153. DOI: 10.1186/s12872-018-0889-y.

[13] HAN D H, CHU Y N, WU Y K, et al. Determinants of left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Thromb Res*, 2020, 195: 233-237. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.055.

[14] DU H, BI K, XU L S, et al. Analysis of risk factors for thrombosis of the left atrium/left atrial appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2021, 32 (3): 116-122. DOI: 10.5830/CVJA-2019-071.

[15] LI Z T, LIU Q B, LIU F, et al. Nomogram to predict left atrial Thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 737551. DOI: 10.3389/fcvm.2021.737551.

[16] ZHANG Y, YUAN Y Q. Value of left atrial diameter with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in predicting left atrial/left atrial appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 116 (2): 325-331. DOI: 10.36660/abc.20190492.

[17] LIU Y W, ZHU D D, XIAO Y Y, et al. Risk factors of left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation

- [ J ] .Open Med ( Wars ) , 2021 , 16 ( 1 ) : 361–366.DOI: 10.1515/med-2021-0009.
- [ 18 ] SONG Z L , XU K , HU X F , et al.A study of cardiogenic stroke risk in non–valvular atrial fibrillation patients [ J ] .Front Cardiovasc Med , 2020 , 7 : 604795.DOI: 10.3389/fcvm.2020.604795.
- [ 19 ] 中华医学会心电生理和起搏分会 , 中国医师协会心律学专业委员会 , 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会.心房颤动: 目前的认识和治疗建议 (2021) [ J ] .中华心律失常学杂志 , 2022 , 26 ( 1 ) : 15–88.DOI: 10.3760/cma.j.cn113859–20211224–00264.
- [ 20 ] SHAH M , MOBALIGH N , NIKU A , et al.Predictors of left atrial appendage thrombus despite NOAC use in nonvalvular atrial fibrillation and flutter [ J ] .Int J Cardiol , 2020 , 317 : 86–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.04.070.
- [ 21 ] GANESAN A N , CHEW D P , 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.DOI: 10.1093/eurheartj/ehw007.
- [ 22 ] GOETTE A , KALMAN J M , AGUINAGA L , et al.EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies : definition , characterization , and clinical implication [ J ] .Europace , 2016 , 18 ( 10 ) : 1455–1490.DOI: 10.1093/europace/euw161.
- [ 23 ] WYSOKINSKI W E , AMMASH N , SOBANDE F , et al.Predicting left atrial thrombi in atrial fibrillation [ J ] .Am Heart J , 2010 , 159 ( 4 ) : 665–671.DOI: 10.1016/j.ahj.2009.12.043.
- [ 24 ] IWAMA M , KAWASAKI M , TANAKA R , et al.Left atrial appendage emptying fraction assessed by a feature–tracking echocardiographic method is a determinant of thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation [ J ] .J Cardiol , 2012 , 59 ( 3 ) : 329–336.DOI: 10.1016/j.jjcc.2012.01.002.
- [ 25 ] BALSAM P , GAWAŁKO M , PELLER M , et al.Clinical characteristics and thromboembolic risk of atrial fibrillation patients with and without congestive heart failure.Results from the CRATF study [ J ] .Medicine ( Baltimore ) , 2018 , 97 ( 45 ) : e13074. DOI: 10.1097/MD.00000000000013074.
- [ 26 ] KAMIL S , SEHESTED T , HOULIND K , et al.Time trends in the risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke in patients with peripheral artery disease between 1997 and 2015 [ J ] . Open Heart , 2020 , 7 ( 1 ) : e001185.DOI: 10.1136/openhrt-2019-001185.
- [ 27 ] YANAKA K , AKAHORI H , IMANAKA T , et al.The impact of peripheral artery disease on left ventricular diastolic function [ J ] .J Cardiol , 2019 , 73 ( 6 ) : 453–458.DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.01.011.
- [ 28 ] KAESS B M , RONG J , LARSON M G , et al.Relations of central hemodynamics and aortic stiffness with left ventricular structure and function : the Framingham heart study [ J ] .J Am Heart Assoc , 2016 , 5 ( 3 ) : e002693.DOI: 10.1161/JAHA.115.002693.
- [ 29 ] AKOSAH K O , FUNAI J T , PORTER T R , et al.Left atrial appendage contractile function in atrial fibrillation.Influence of heart rate and cardioversion to sinus rhythm [ J ] .Chest , 1995 , 107 ( 3 ) : 690–696.DOI: 10.1378/chest.107.3.690.
- [ 30 ] SOMLÓI M , TOMCSÁNYI J , NAGY E , et al.D–dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation [ J ] .Am J Cardiol , 2003 , 92 ( 1 ) : 85–87.DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00476-4.
- [ 31 ] INOHARA T , KIM S , PIEPER K , et al.B–type natriuretic peptide , disease progression and clinical outcomes in atrial fibrillation [ J ] .Heart , 2019 , 105 ( 5 ) : 370–377.DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313642.
- [ 32 ] UZIĘBŁO–ŻYCZKOWSKA B , KRZESIŃSKI P , JUREK A , et al.Left ventricular ejection fraction is associated with the risk of thrombus in the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation [ J ] .Cardiovasc Ther , 2020 , 2020 : 3501749.DOI: 10.1155/2020/3501749.
- [ 33 ] TABATA T , OKI T , FUKUDA N , et al.Influence of left atrial pressure on left atrial appendage flow velocity patterns in patients in sinus rhythm [ J ] .J Am Soc Echocardiogr , 1996 , 9 ( 6 ) : 857–864.DOI: 10.1016/s0894-7317(96)90478-2.
- [ 34 ] RADWAN H I.Relation between left atrial measurements and thromboembolic risk markers assessed by echocardiography in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a cross–sectional study [ J ] .Egypt Heart J , 2017 , 69 ( 1 ) : 1–11.DOI: 10.1016/j.ehj.2016.05.004.

( 收稿日期 : 2022–09–23 ; 修回日期 : 2022–11–17 )

( 本文编辑 : 崔丽红 )