

·综述·

非瓣膜性房颤脑卒中相关危险因素研究进展

唐巧巧,徐沙贝

作者单位
华中科技大学同济
医学院附属同济医
院神经内科
武汉 430030
收稿日期
2022-09-13
通讯作者
徐沙贝
xushabei@126.com

摘要 非瓣膜性房颤(NVAF)是心源性脑卒中的重要危险因素,与卒中死亡风险独立相关。目前,对NVAF导致心源性卒中的机制尚未完全阐明,有研究表明一些生物标志物和风险评分可以预估NVAF相关脑卒中的发生发展。本文对NVAF患者发生脑卒中的相关危险因素进行综述。
关键词 心房颤动;缺血性脑卒中;危险因素
中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220782
本文引用格式:唐巧巧,徐沙贝.非瓣膜性房颤脑卒中相关危险因素研究进展[J].神经损伤与功能重建,2023,18(4):230-233.

Research Progress on Risk Factors for Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation
TANG Qiao-qiao, XU Sha-bei. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) is an important risk factor for cardiogenic stroke and is independently associated with stroke death. Mechanism of NVAF leading to cardiogenic stroke has not been fully elucidated, and studies have shown that some biomarkers and risk scores can predict the occurrence and development of NVAF related stroke. This article reviews the relevant risk factors for stroke in NVAF patients.
Keywords atrial fibrillation; ischemic stroke; risk factor

非瓣膜性房颤(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)是心房颤动(atrial fibrillation, AF)的一种,是心源性脑卒中的重要危险因素,与卒中死亡风险独立相关。目前,NVAF导致心源性卒中的机制尚未完全阐明,研究表明某些生物标志物和风险评分可以预估NVAF相关脑卒中的发生发展。本文对NVAF患者发生脑卒中的相关危险因素进行综述。

1 流行病学

AF是最常见的心律失常,非瓣膜性房颤(NVAF)是指无中、重度二尖瓣狭窄或机械性心脏瓣膜的房颤,包括二尖瓣反流、三尖瓣反流,主动脉瓣狭窄或反流等。世界范围内,AF的发病率逐年递增^[1]。在我国,AF患者现约有487万,≥35岁居民的AF患病率为0.7%。AF是卒中的重要危险因素,合并AF是脑梗死患者发生大面积脑梗死的独立危险因素^[2]。中国脑卒中筛查项目在2013~2014年对1252703名40岁以上成人的调查显示,中国12%的缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)患者合并AF^[3]。

2 NVAF相关脑卒中的危险因素

2.1 患者的一般特征危险因素
2.1.1 年龄和性别 年龄是AF和急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)发生的独立危险因素,随着年龄的增长,AF及IS的患病率增大。来自泰国的多中心数据(COOL-AF registry)^[4]根据年龄将NVAF患者分组(<65岁、65~74岁和≥75岁)后发现,老年患者IS/短暂性脑缺血发作(transient

ischemic attack, TIA)和死亡的风险显著增加。CHA2DS2-VASc评分内也包括了性别,女性AF患者卒中的发病风险更高,且美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分较高,预后较差,这可能与女性患者具有较多的共病因素或特定的基线危险因素有关^[1,5]。
2.1.2 高血压、糖尿病、既往卒中史 高血压会导致血管内皮的损伤促进血栓的形成。朱浩杰等^[6]的研究证实高血压病史及收缩压≥140 mmHg是NVAF患者发生血栓栓塞事件的独立危险因素,积极地将收缩压控制在140 mmHg以下或可降低此类患者的血栓栓塞风险。

糖尿病一直被认为是AF患者发生IS的危险因素。糖尿病前期也与NVAF患者卒中风险增加相关(调整后HR 1.56,95% CI 1.37-1.79)^[7]。一项由NVAF患者组成的队列研究显示,在伴有AF的糖尿病患者中,糖尿病的持续时间较长的患者卒中发生率较高^[8]。COOL-AF队列中证实糖尿病使NVAF患者的IS风险增加了1.67倍,并且口服抗凝药的临床获益在糖尿病人群中比非糖尿病人群更为明显。

既往卒中或TIA病史是再次发生卒中事件的独立危险因素。在IS患者中,伴有NVAF患者有卒中史的比例更高^[9],说明在NVAF患者中既往卒中或TIA病史与再发卒中相关。

2.1.3 CHA2DS2-VASc评分 常用的AF卒中风险评分包括CHA2DS2-VASc、ATRIA、ABC评分等。CHA2DS2-VASc目前在我国广泛应用,当评分≥2分推荐使用口服抗凝药预防治疗。研究发现

CHA2DS2-VASc评分与NVAF患者卒中严重程度、出血转化风险、早期神经功能恶化相关^[10],但该评分对预测卒中结局的结果尚不一致。ATRIA评分^[11]对年龄进行了细化分层,同时加入了蛋白尿和肾小球滤过率的指标,预测C值0.73(95% CI 0.71-0.75)高于CHA2DS2-VASc[C值0.70(95% CI 0.68-0.72)]。ABC评分^[12]包括4个变量:年龄、cTnI-hs(或cTnT-hs)、NT-proBNP和卒中/TIA史,在内部推导队列(0.68 vs. 0.62, $P<0.001$)和外部验证队列(0.66 vs. 0.58, $P<0.001$)中的预测C值均高于CHA2DS2-VASc。但由于ATRIA和ABC评分应用的复杂性,使用广泛性较差,目前较多研究关注于生物标志物和CHA2DS2-VASc评分联合的预测价值,但尚未得到一致的结果。随着不断有新的生物标志物被证实与卒中风险相关以及检查方法的进步,更完善和简便的评分模型有待被建立。

2.1.4 吸烟 吸烟是脑血管疾病常见危险因素。与IS患者相比,患有NVAF的IS患者吸烟比例更高($OR=15.742$, $P<0.01$; $OR=41.1$, $P<0.01$)^[9]。在一项对AF患者中位随访6.2年的研究中,将吸烟状态纳入卒中风险评估可以提高其卒中识别能力,尤其对于CHA2DS2-VASc评分为低风险的AF患者^[13]。与当前吸烟者相比,戒烟后可降低新发AF患者IS的风险和严重程度^[14]。

2.2 实验室检验

2.2.1 心脏相关生物标志物 脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)主要是在心脏舒张期间由心房和心室心肌拉伸时释放,AF患者BNP升高,可能是由于AF导致心房肌张力的变化所致。小样本研究显示BNP联合心脏参数尤其是左心房内径(left atrium diameter, LAD)在预测心源性卒中风险上有突出价值(AUC为0.822)^[15]。BNP联合CHA2DS2-VASc评分可提高NVAF患者IS风险的预测能力^[16]。

肌钙蛋白是心肌细胞损伤的标志物。在2个大样本AF研究RE-RY和亚里士多德研究中均显示高肌钙蛋白与卒中风险相关。近期的一项回顾性研究将1080例AF患者根据cTnI水平进行四分位分组后发现高cTnI组(>40 ng/L)的死亡率、全身栓塞风险有显著差异^[17]。另外,在亚里士多德、RE-RY研究中,包括肌钙蛋白在内的预测AF患者出血风险的ABC风险评分有较好的表现,具有更高的C指数,优于HAS-BLED和ORBIT评分^[18]。

2.2.2 凝血相关生物标志物 纤维蛋白原:由肝细胞合成和分泌,在血栓形成过程中起重要作用。研究发现AF患者的纤维蛋白原水平明显高于窦性心律患者。而在AF患者中,较高的CHA2DS2-VASc评分与较高的纤维蛋白原浓度相关,提示纤维蛋白原与AF患者IS风险的相关性^[19]。一项病例对照显示纤维蛋白原还与NVAF卒中患者的出血转化独立相关^[20]。

D-D二聚体 D-D二聚体是纤维蛋白的降解产物,反映了血管内凝血和血栓形成的趋势。D-D二聚体的限值(<500 ng/mL)可以用来识别AF患者左心房(left atrium, LA)血栓的形成^[21]。既往研究发现D-D二聚体与AF相关AIS患者脑梗死体积、不良功能结局、复发IS显著相关。在一项全国多中心研究中,基线D-D二聚体水平与伴有AF和动脉粥样硬化的患者复发性卒中风险增加显著相关,而在高D-D二聚体的患者中抗凝剂的获益

更大,这也对治疗具有提示意义^[22]。

血管性血友病因子(vWF)是反映血管内皮损伤的标志物,通过介导血小板粘附和聚集,在动脉血栓形成中起重要作用。Verhenne等^[23]在小鼠模型中发现vWF在介导IS损伤中的作用,后续发现抗vWF活性的ADAMTS13对耐r-TPA栓子具有较好的溶栓效用,并提出vWF作为IS分型标志物的可能性。早期研究发现,与健康受试者相比,AF患者vWF水平升高。这可能是因为AF可引起心房内膜增厚和血栓形成因子表达,促进血液淤滞,导致血栓形成。在进一步前瞻性研究中,随访发现基线和升高的vWF都是NVAF患者不良结局的独立预测因子^[24]。

2.2.3 炎症相关标志物 C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是急性时相反应蛋白,是炎症和组织损伤的非特异性标志物。一项长达10年的前瞻性研究发现CRP水平与AF患者发生血栓栓塞性卒中的风险相关^[25]。回顾性分析提示CRP水平升高是CHA2DS2-VASc评分较低的李VAF患者LA血栓形成的独立危险因素^[26],可作为对该类患者抗凝治疗的考虑因素。

尿酸是嘌呤代谢的终产物。研究表明高尿酸血症与LA血液瘀滞、血栓形成相关,促进卒中的发生。一项纳入7601例患者、中位随访为3年的研究显示高尿酸血症可将CHA2DS2-VASc评分为0的患者分为具有不同卒中发生率的2组(7.1%:1.3%, $P=0.020$)^[27]。在另一项对中低风险(CHA2DS2-VASc评分=0或1)的李VAF患者的研究中,经食管超声心动图显示有血栓栓塞风险的患者的尿酸水平高于无血栓栓塞风险的患者。这些均提示高尿酸血症或对NVAF患者IS风险有分层作用^[28]。

血常规相关炎症标志物:①中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是基线炎症过程的潜在新型生物标志物,与卒中预后有关。NLR与卒中相关的机制可能为:缺血组织释放的炎性细胞因子和趋化因子诱导较多的外周中性粒细胞,而这些中性粒细胞一方面释放炎症因子引起炎症反应,另一方面增加基质金属蛋白9的表达,破坏血脑屏障,引起继发性脑损害或出血转化。而淋巴细胞被认为具有神经保护作用,有助于改善神经功能。在NVAF患者中,有LA血栓的患者NLR显著高于无血栓患者^[29]。进一步的小样本研究显示有IS的李VAF患者NLR显著更高^[30]。一项队列研究发现,相较于最低的NLR四分位,第二、三和最高四分位卒中率逐渐升高,将NLR添加到CHA2DS2-VASc评分后,AUC可从0.627(95% CI 0.612-0.643)增加到0.635(95% CI 0.619-0.651) ($P=0.037$)^[31]。观察性研究中发现,NVAF的IS患者中,NLR与高住院死亡率、高NIHSS评分相关,预示着NLR作为AIS风险分层的辅助生物标志物的可能性^[32]。②红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW):RDW是红细胞大小异质性的量度。RDW升高反映红细胞稳态下降。炎症和氧化应激可能在RDW改变中起重要作用,炎症会降低红细胞存活率,抑制红细胞或促红细胞生成素产生,最终导致红细胞损伤。研究发现RDW值与李VAF患者的CHA2DS2-VASc评分显著相关,同时也是高CHA2DS2-VASc评分的独立预测因子^[33]。在一项基于人群的队列中,经过中位18.8年的随访后,RDW高四分位数人群AF风险

比最低四分位数高30%,在AF的人群中,高RDW患者IS风险增加1倍^[34]。③平均血小板体积(mean platelet volume,MPV)是血小板活性和功能的标志物,而血小板活化参与AF患者血栓前状态的形成,既往研究已发现高MPV是卒中或LA血栓的预测标志物,且其预测能力与其他因素(年龄、抗凝治疗等)无关^[35]。在一项370例NVAF患者的研究中,使用MPV与CHA2DS2-VASc评分联合可以提高卒中风险的预测价值和灵敏度^[36]。

2.2.4 血脂 低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)是AIS的危险因素。多中心研究显示LDL与AF患者栓塞事件的发生有关,且对不同卒中风险的患者有不同的目标控制值^[37],卒中前他汀的使用可以降低血浆氧化型LDL水平,并改善AF相关AIS患者的临床结局^[38]。而据中国AF登记处纳入6775例NVAF患者、随访5年的数据显示在使用标准或不使用降脂药物的NVAF患者中,低血浆LDL-C水平与卒中/血栓栓塞和心血管死亡的风险增加有关,且他汀治疗并没有起到保护作用^[39]。目前关于NVAF患者血脂和IS之间的关系仍需进一步探讨。

2.2.5 其他生物标志物 随着研究的增多,半乳糖凝集素-3(Gal-3)、sCD40L、高同型半胱氨酸血症、IL-6、胱抑素C等也被发现与NVAF患者IS风险及预后相关,一些遗传基因层面的研究也在深入。可以期望将来进一步发现新的有前景的AF相关生物标志物对NVAF患者IS风险进行更优化的风险分层。

2.3 心脏相关指标

2.3.1 AF类型 根据AF持续的时间可将AF分为阵发性和持续性。根据日本AF登记的数据来看,阵发性AF与卒中发生率独立相关,低于持续性AF。且由阵发性AF进展到持续性AF的过程中卒中风险增加^[40]。

2.3.2 心脏相关指标 LA相关参数:左房重构是AF和IS的重要基础。LA扩张和功能障碍形成以血瘀和内皮功能障碍为特征的血栓前环境。左心耳(left atrial ear,LAA)是LA的延伸部分,是AF及AF血栓形成的重要来源。LAA形态被发现和卒中风险相关,在鸡翅型、风向标型、菜花型、仙人掌型4种LAA形态中,鸡翅型被认为具有较低的血栓形成风险^[41]。在一项555例NVAF患者的研究中,将LAA形态纳入CHADS2评分后对LA血栓的预测敏感度和特异度均高于CHA2DS2-VASc^[42]。后续进一步的研究将LAA形态用不同的详细的定量参数来描述发现LAA孔面积、LAA流速、LAA叶数目、LAA舒张末期体积等与NVAF患者IS风险相关^[43]。目前一些采用更智能的分割方法和建模方式对LAA结构进行评估的研究正在进行中,有待进一步验证。左心房内径增加反映左心房扩大,早期的研究发现LA扩大与血栓形成相关,其可能的机制为LA扩大所致的血流动力学变化引起的例如存在湍流、血液流速降低、血瘀增加和内皮损伤等。在一项回顾性研究中显示,左心房内径与NVAF患者LA/LAA血栓形成相关,且在CHA2DS2-VASc评分为0或1的患者中,当左心房内径 ≥ 44.17 mm时,LA/LAA血栓形成的风险仍然很高^[44]。小样本研究显示(n=98)在抗凝治疗的NVAF的IS男性患者中,左心房内径增加与初始神经恶化相关^[45]。因此及早识别心房异常和有效抗凝十分重要。

P波指数:P波是心房除极波,P波参数(P wave parameters,PWP)包括P波时限、P波离散度、P波面积、P波电轴、P波电压、V1导联P波终末电势,反映了潜在的心房结构、大小和电活动。既往的流行病学研究发现PWP是IS的独立危险因素。在一项动脉粥样硬化的社区队列研究(ARIC)中,将P波指数加入CHA2DS2-VASc评分后可提高其对AF患者卒中风险预测值^[46]。P波指数作为一种简便易得的指标,可以考虑将不同的参数组合或与相应的生物标志物组合以获得更好的预测效能。

主动脉弓斑块和颈动脉斑块:血管疾病是AF患者IS的危险因素。血管疾病的普遍定义包括心肌梗死、外周动脉疾病或主动脉斑块病史。主动脉弓动脉粥样硬化尤其是复杂的主动脉弓斑块(complex aortic arch plaque,CAPs)是脑栓的重要来源,而CAPs和AF经常共存。在一项小样本回顾性研究中,NVAF卒中患者中近40%患有CAP,这表明NVAF患者卒中可能存在额外的栓子来源^[47]。颈动脉斑块和颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness,CIMT)是颈动脉粥样硬化参数。在ARIC研究和一些来自医院的回顾性研究中,将斑块和CIMT加入CHA2DS2-VASc风险评分可提高卒中风险预测价值^[48]。

3 小结与展望

随着AF发病率的增加,与其有关的心源性卒中的发生也逐渐增加,由于其卒中中具有病情重、预后差的特点,对其早期识别和评估十分重要。常用的CHA2DS2-VAS危险分层评估的预测模型有待进一步完善,一是简便易得的检验检查指标的加入,二是对CHA2DS2-VASc评分风险较低患者的评估。另外,我们也需关注这些预测模型对IS结局转化比如出血的预测价值。

参考文献

[1] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge[J]. Int J Stroke, 2021, 16: 217-221.

[2] 宋建华, 季燕, 包元飞. 大面积脑梗死患者临床特征分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 529-531.

[3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2021概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22: 20-36, 40.

[4] Krittayahong R, Boonyapiphat T, Wongvipaporn C, et al. Age-Related Clinical Outcomes of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Insights from the COOL-AF Registry[J]. Clin Interv Aging, 2021, 16: 707-719.

[5] Rathfoot C, Edrissi C, Sanders CB, et al. Gender differences in comorbidities and risk factors in ischemic stroke patients with a history of atrial fibrillation[J]. BMC Neurol, 2021, 21: 209.

[6] 朱浩杰, 蒋超, 孔祥怡, 等. 高血压病史及血压水平对非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞事件的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48: 721-727.

[7] Kezerle L, Tsadok MA, Akkriv A, et al. Pre-Diabetes Increases Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77: 875-884.

[8] Ashburner JM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of Diabetes and Glycemic Control on Ischemic Stroke Risk in AF Patients: ATRIA Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67: 239-247.

[9] Wańkowicz P, Nowacki P, Gołab-Janowska M. Atrial fibrillation risk factors in patients with ischemic stroke[J]. Arch Med Sci, 2021, 17: 19-24.

[10] Cheng X, Liu L, Li L, et al. Significance of CHA(2)DS(2)-VAS(C) on the severity and hemorrhagic transformation in patients with non-valvular

- atrial fibrillation-induced acute ischemic stroke[J]. *Intern Emerg Med*, 16: 1155-1163.
- [11] Aspberg S, Chang Y, Atterman A, et al. Comparison of the ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 3203-3210.
- [12] Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 1582-1590.
- [13] Zuo ML, Li CM, Deng Y, et al. The impact of cigarette smoking in predicting stroke using CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc schemas[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42: 159-166.
- [14] Lee SR, Choi EK, Jung JH, et al. Smoking Cessation after Diagnosis of New-Onset Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke and Death[J]. *J Clin Med*, 2021, 10: 2238.
- [15] Zhang M, Wang Y, Wei J, et al. BNP combined with echocardiographic parameters to predict the risk of cardioembolic stroke[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 88: 213-218.
- [16] Roldán V, Vilchez JA, Manzano-Fernández S, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide levels for stroke risk prediction in anticoagulated patients with atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2014, 45: 696-701.
- [17] Quesada A, López-Valero L, Marcaida-Benito G, et al. Prognostic value of troponin I in atrial fibrillation[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2021, 67: 80-88.
- [18] Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study[J]. *Lancet*, 2016, 387: 2302-2311.
- [19] Semczuk-Kaczmarek K, Platek AE, Ryś A, et al. CHA₂DS₂-VASc score and fibrinogen concentration in patients with atrial fibrillation[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28: 1451-1457.
- [20] Cheng HR, Chen YB, Zeng YY, et al. Hemostasis functions are associated with hemorrhagic transformation in non-atrial fibrillation patients: a case-control study[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21: 36.
- [21] Almorad A, Ohanyan A, Pintea Bentea G, et al. D-dimer blood concentrations to exclude left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation[J]. *Heart*, 2021, 107: 195-200.
- [22] Choi KH, Seo WK, Park MS, et al. Baseline D-Dimer Levels as a Risk Assessment Biomarker for Recurrent Stroke in Patients with Combined Atrial Fibrillation and Atherosclerosis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8: 1457.
- [23] Dong JF. Dissecting stroke for anti-VWF therapeutics[J]. *Blood*. May, 2016, 127: 2271-2272.
- [24] Wysokinski WE, Melduni RM, Ammash NM, et al. Von Willebrand Factor and ADAMTS13 as Predictors of Adverse Outcomes in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation[J]. *CJC Open*, 2021, 3: 318-326.
- [25] Chang SN, Lai LP, Chiang FT, et al. C-reactive protein gene polymorphism predicts the risk of thromboembolic stroke in patients with atrial fibrillation: a more than 10-year prospective follow-up study[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15: 1541-1546.
- [26] Zhou M, Chen J, Wang H, et al. [Independent risk factors of atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation and low CHA₂DS₂-VASc scores][J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2021, 41: 1243-1249.
- [27] Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, et al. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation--could it refine clinical risk stratification in AF[J]? *Int J Cardiol*, 2014, 170: 344-349.
- [28] 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: 1600-1605.
- [29] Yalcin M, Aparci M, Uz O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio may predict left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21: 166-171.
- [30] Ertaş G, Sönmez O, Turfan M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 324: 49-52.
- [31] Saliba W, Barnett-Griness O, Elias M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of a first episode of stroke in patients with atrial fibrillation: a cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13: 1971-1979.
- [32] Fang YN, Tong MS, Sung PH, et al. Higher neutrophil counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict prognostic outcomes in patients after non-atrial fibrillation-caused ischemic stroke[J]. *Biomed J*, 2017, 40: 154-162.
- [33] Kurt M, Tanboga IH, Buyukkaya E, et al. Relation of red cell distribution width with CHA₂DS₂-VASc score in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20: 687-692.
- [34] Hald EM, Løchen ML, Lappegård J, et al. Red Cell Distribution Width and Risk of Atrial Fibrillation and Subsequent Thromboembolism: The Tromsø Study[J]. *TH Open*, 2020, 4: e280-e287.
- [35] Choi SW, Kim BB, Choi DH, et al. Stroke or left atrial thrombus prediction using antithrombin III and mean platelet volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40: 1013-1019.
- [36] Zheng M, Chen S, Zhu Y, et al. Mean platelet volume: a new predictor of ischaemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20: 241.
- [37] Liu W, Xiong N, Xie K, et al. A stricter control of low-density lipoprotein is necessary for thrombosis reduction in "lower thrombosis risk" patients with atrial fibrillation: a multicenter retrospective cohort study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50: 849-857.
- [38] He L, Xu R, Wang J, et al. Prestroke statins use reduces oxidized low density lipoprotein levels and improves clinical outcomes in patients with atrial fibrillation related acute ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19: 240.
- [39] Li ZZ, Du X, Liu N, et al. Impact of Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels on Outcomes in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results from the China Atrial Fibrillation Registry Study[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e934747.
- [40] Ogawa H, An Y, Ikeda S, et al. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events[J]. *Stroke*, 2018, 49: 2301-2308.
- [41] Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 531-538.
- [42] Du H, Bi K, Xu L, 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: 116-122.
- [43] He J, Fu Z, Yang L, et al. The predictive value of a concise classification of left atrial appendage morphology to thrombosis in non-valvular atrial fibrillation patients[J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43: 789-795.
- [44] Zhang Y, Yuan YQ. Value of left atrial diameter with CHA₂DS₂-VASc score in predicting left atrial/left atrial appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 116: 325-331.
- [45] Kim TW, Jung SW, Song IU, et al. Left atrial dilatation is associated with severe ischemic stroke in men with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 354: 97-102.
- [46] Maheshwari A, Norby FL, Roetker NS, et al. Refining Prediction of Atrial Fibrillation-Related Stroke Using the P(2)-CHA₂DS₂-VASc Score[J]. *Circulation*, 2019, 139: 180-191.
- [47] Suzuki M, Furuya K, Ozawa M, et al. Complex Aortic Arch Atherosclerosis in Acute Ischemic Stroke Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28: 776-785.
- [48] Bekwelem W, Jensen PN, Norby FL, et al. Carotid Atherosclerosis and Stroke in Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Stroke*, 2016, 47: 1643-1646.

(本文编辑:唐颖馨)