

本文引用: 路林峰, 杜荣生, 孙玉翠, 等. 炎症联合凝血生物标志物谱动态监测对心房颤动合并冠心病患者预后的预测价值 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(5): 431-440. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.05.006.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-05-0431-10

· 临床研究 ·

炎症联合凝血生物标志物谱动态监测对心房颤动合并冠心病患者预后的预测价值

路林峰¹, 杜荣生², 孙玉翠², 张彪², 闫增强²

1. 河北省沧州中西医结合医院, 2. 沧州市人民医院, 河北省沧州市 061000

[摘要] **[目的]** 探讨炎症-凝血生物标志物谱动态监测对心房颤动合并冠心病患者预后的预测价值, 构建多标志物风险预测模型并建立优化的风险分层系统。**[方法]** 前瞻性纳入 2021 年 6 月—2024 年 6 月收治的心房颤动合并冠心病患者 130 例, 分别于基线、1 个月、3 个月、6 个月和 12 个月检测多项炎症及凝血生物标志物, 并进行动态随访, 随访主要终点为 12 个月主要不良心血管事件 (MACE)。采用 LASSO 回归筛选预测变量, 构建炎症-凝血联合指数 (ICSI), 通过 Cox 回归分析评估预后价值。**[结果]** 随访 12 个月, 38 例 (29.2%) 患者发生 MACE。炎症-凝血标志物基线水平与 SYNTAX 评分呈正相关, 高危组高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和 D-二聚体水平分别是低危组的 3.2 倍和 2.8 倍 ($P < 0.001$)。事件组标志物在随访期间持续高水平, 无事件组呈下降趋势; 3 个月时 hs-CRP 下降 $< 30\%$ 、D-二聚体下降 $< 25\%$ 的患者 MACE 风险分别增加 3.23 倍和 3.67 倍。多标志物预测模型 [纳入 hs-CRP、白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、D-二聚体、纤维蛋白原、N 末端 B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP)] 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.802, 显著优于 CHA₂DS₂-VASc 评分 (AUC = 0.658) 和 HAS-BLED 评分 (AUC = 0.612)。基于 ICSI 风险分层系统在 CHA₂DS₂-VASc < 4 分的患者中, 重新识别出 23 例中高危患者, 其 MACE 发生率达 39.1%。**[结论]** 炎症-凝血生物标志物谱动态监测能准确预测心房颤动合并冠心病患者的预后, 基于多标志物的风险分层系统优于传统评分, 可识别传统方法遗漏的高危患者。

[关键词] 心房颤动; 冠心病; 炎症标志物; 凝血标志物; 风险预测

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Dynamic monitoring of inflammatory-coagulation biomarker profiles and its predictive value of prognosis in patients with atrial fibrillation complicated with coronary heart disease

LU Linfeng¹, DU Rongsheng², SUN Yucui², ZHANG Biao², YAN Zengqiang²

1. Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hebei Province, 2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the prognostic value of dynamic monitoring of inflammatory-coagulation biomarker profiles in patients with atrial fibrillation (AF) complicated with coronary heart disease (CHD), and to establish a multi-biomarker risk predictive model and develop an optimized risk stratification system. **Methods** A total of 130 patients with AF and CHD admitted from June 2021 to June 2024 were prospectively enrolled. Multiple inflammatory and coagulation biomarkers were measured at baseline, 1, 3, 6, and 12 months, and dynamic follow-up was performed. The primary endpoint was major adverse cardiovascular events (MACE) during the 12-month follow-up period. LASSO regression was used to select predictive variables and construct an inflammation-coagulation score index (ICSI). Cox regression analysis was used to evaluate its prognostic value. **Results** During 12-month follow-up, 38 patients (29.2%) experienced MACE. The baseline levels of inflammatory-coagulation biomarkers were positively correlated with the SYNTAX score, and the levels of hs-CRP and D-dimer in the high-risk group were significantly 3.2-fold and 2.8-fold those in the low-risk group, respectively ($P < 0.001$). The biomarkers in the event group persistently remained at high levels during

[收稿日期] 2025-09-15

[修回日期] 2025-11-06

[基金项目] 沧州市重点研发计划 (222106137)

[作者简介] 路林峰, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病治疗, E-mail: lulinfeng368@163.com。

the follow-up period, while those in the non-event group showed a downward trend. Patients with <30% hs-CRP reduction or <25% D-dimer reduction at 3 months had 3.23-fold and 3.67-fold increased risk of MACE, respectively. The multi-biomarker model ((incorporating, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), D-dimer, fibrinogen, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)) achieved an area under the curve (AUC) of 0.802, superior to CHA₂DS₂-VASc score (AUC=0.658) and HAS-BLED score (AUC=0.612). The risk stratification system based on ICSI identified 23 intermediate-to-high-risk patients among those with CHA₂DS₂-VASc<4, with a MACE incidence rate of 39.1%. **Conclusion** Dynamic monitoring of inflammatory-coagulation biomarker profiles accurately predicts prognosis of AF patients complicated with CHD.

[**KEY WORDS**] atrial fibrillation; coronary heart disease; inflammatory biomarkers; coagulation biomarkers; risk prediction

心房颤动是临床最常见的心律失常,我国心房颤动患者已超过1 000万例,其中约20%~30%患者合并冠心病^[1]。心房颤动合并冠心病患者面临双重血栓风险,主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)发生率较单纯心房颤动或冠心病患者增加2~3倍,年死亡率高达8%~12%^[2]。尽管抗栓治疗不断优化,但这类患者的预后改善仍不理想,亟需更精准的风险评估工具指导临床决策。现有的风险评分系统如CHA₂DS₂-VASc卒中风险评分(CHA₂DS₂-VASc stroke risk score, CHA₂DS₂-VASc)和HAS-BLED出血风险评分(HAS-BLED bleeding risk score, HAS-BLED)主要基于临床特征开发,在心房颤动合并冠心病人群中的预测效能有限^[3]。近年来研究表明^[4-5],炎症激活和凝血功能紊乱是心房颤动和冠心病共同的病理生理基础。炎症因子如C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)水平异常可促进心房重构和动脉粥样硬化进展^[6];凝血标志物如D-二聚体、纤维蛋白原可反映血栓形成风险^[7]。然而,既往研究多聚焦于单一标志物的横断面分析,单次检测生物标志物仅反映某一时间点的病理状态,无法评估疾病进展和治疗反应。动态监测可以识别标志物变化轨迹,早期发现高危患者并及时调整治疗策略。因此,本研究通过前瞻性队列设计,系统评估炎症及凝血生物标志物谱的基线水平和动态变化对心房颤动合并冠心病患者预后的预测价值,构建多标志物风险预测模型,建立基于生物标志物的风险分层系统,为此类高危患者的精准诊疗提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象与纳入标准

本研究为前瞻性队列研究,连续纳入2021年6

月—2024年6月在我院心内科住院治疗的心房颤动合并冠心病的130例患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)经心电图或24 h动态心电图证实的心房颤动(包括阵发性、持续性或永久性心房颤动),心房颤动诊断符合2020年ESC心房颤动管理指南标准;(3)冠状动脉造影证实至少一支主要冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$,或既往有明确心肌梗死病史、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)病史;(4)预期生存期 ≥ 1 年;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)急性心肌梗死发病<1个月;(2)严重心力衰竭(NYHA IV级)或左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<30%;(3)活动性感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病或正在接受免疫抑制治疗;(4)严重肝肾功能不全[(丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)]>3倍正常上限,估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<30 mL/(min \cdot 1.73 m²);(5)近3个月内有重大出血事件或卒中病史;(6)血液系统疾病或凝血功能异常;(7)依从性差,无法完成随访。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

入组时详细收集患者的临床基线资料。①人口学特征:包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI), BMI=体重(kg)/身高(m)²。②心血管危险因素:包括高血压、糖尿病、血脂异常和吸烟史。高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,或正在服用降压药物^[8];糖尿病定义为空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) ≥ 7.0 mmol/L或餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L或糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c) $\geq 6.5\%$,或正在使用降糖药物^[9];血脂异常定义为总胆固醇(total

cholesterol, TC) ≥ 5.2 mmol/L 或低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) ≥ 3.4 mmol/L 或高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) < 1.0 mmol/L 或甘油三酯 (triglyceride, TG) ≥ 1.7 mmol/L, 或正在服用调脂药物^[10]; 吸烟史定义为目前吸烟或既往吸烟史 (戒烟 < 1 年视为吸烟者)^[11]。③既往病史: 包括心肌梗死、PCI/CABG、卒中/短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA)、外周血管疾病。④心房颤动特征: 包括心房颤动的类型和病程, CHA₂DS₂-VASc 评分^[12]和 HAS-BLED 评分^[13]。⑤冠心病特征: 包括病变支数、SYNTAX 评分^[14]。⑥超声心动图参数: 包括 LVEF、左心房内径 (left atrial diameter, LAD)、室壁运动异常。⑦用药情况: 包括抗凝药物、抗血小板药物、他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 和 β 受体拮抗剂使用情况。SYNTAX 评分由两名经验丰富的介入心脏病医师独立评估, 取平均值作为最终评分, 根据评分将患者分为低危组 (≤ 22 分)、中危组 (23 ~ 32 分) 和高危组 (≥ 33 分)^[14]。三组患者在年龄、性别、BMI、主要合并症、左心室射血分数及用药情况等基线特征无明显差异, 具有可比性 ($P > 0.05$)。所有临床资料的收集均由经过统一培训的研究人员完成, 并采用双人录入、交叉核对的方式确保数据准确性。

1.3 炎症及凝血生物标志物检测

所有患者分别于基线 (入组 24 h 内)、1 个月、3 个月、6 个月和 12 个月采集空腹静脉血标本。采血前患者需空腹 8 h 以上, 避免剧烈运动, 采血时间统一为上午 7:00—9:00。血液标本采集后立即 3 000 r/min 离心 15 min, 分离血浆, -80 °C 保存待测。高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 采用免疫比浊法测定 (罗氏 Cobas c702 全自动生物化学分析仪), 检测范围 0.15 ~ 20 mg/L; IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-1 β 采用电化学发光法测定 (罗氏 Cobas e801 免疫分析仪), 检测灵敏度分别为 1.5 ng/L、4.0 ng/L 和 0.5 ng/L。D-二聚体采用免疫比浊法 (Sysmex CS-5100 凝血分析仪) 测定, 纤维蛋白原采用 Clauss 法测定, 血管性假血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 采用 ELISA 法测定, 组织因子采用化学发光免疫分析法测定。N 末端 B 型脑钠肽前体 (N-

terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 和高敏肌钙蛋白 I (high-sensitivity troponin I, hs-TnI) 均采用电化学发光法测定。所有检测均严格按照试剂盒说明书操作, 每批标本同时检测质控品, 确保检测结果的准确性和可重复性。

1.4 随访与终点事件定义

所有患者从入组开始进行为期 12 个月的随访, 随访方式包括门诊复查、电话随访和查阅住院病历。门诊随访时间点为 1、3、6、12 个月, 电话随访每月 1 次。主要终点为 MACE, 包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、缺血性卒中和心力衰竭再住院的复合终点。心血管死亡包括心源性猝死、致死性心肌梗死、致死性卒中、心力衰竭死亡; 非致死性心肌梗死诊断需满足心肌损伤标志物升高 (超过正常上限第 99 百分位值) 伴缺血症状、新发缺血性心电图改变或影像学证据; 缺血性卒中需经头颅 CT 或 MRI 证实; 心力衰竭再住院定义为因心力衰竭加重需要住院治疗。次要终点包括全因死亡、各单项心血管事件、大出血事件 (bleeding academic research consortium major bleeding event, BARC) ≥ 3 型。所有终点事件均由独立的终点事件评审委员会 (由 2 名心内科医师和 1 名神经内科医师组成) 进行盲法判定, 对有争议的事件通过讨论达成一致意见。失访定义为连续 3 次无法取得联系且末次随访时间距离计划随访时间超过 30 天。

1.5 炎症-凝血联合指数构建

基于文献回顾和临床经验, 选择 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、D-二聚体、纤维蛋白原、vWF、组织因子 8 个候选标志物, 采用 LASSO 回归进行变量筛选。LASSO 回归通过 10 折交叉验证确定最优惩罚参数 λ , 选择 λ 值为最小均方误差加 1 个标准误对应的变量子集。根据筛选出的独立预测因子, 构建炎症-凝血联合指数 (inflammation-coagulation score index, ICSI)。 $ICSI = 0.512 \times \ln(\text{hs-CRP}) + 0.438 \times \ln(\text{IL-6}) + 0.567 \times \ln(\text{D-二聚体}) + 0.389 \times \ln(\text{纤维蛋白原})$, 其中 hs-CRP 单位为 mg/L, IL-6 单位为 ng/L, D-二聚体单位为 mg/L, 纤维蛋白原单位为 g/L; 其中 β (ICSI 公式中的系数) 为各标志物在多因素 Cox 回归模型中的回归系数。为便于临床应用, 将连续性 ICSI 按三分位数分为低风险 ($<$ 第 33 百分位)、中风险 (第 33 ~ 67 百分位) 和高风险 ($>$ 第 67 百分位) 三组。同时计算标志物 3 个月相对基线的变化率, 变化率 = (3 个月值 - 基线值) / 基线值 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 26.0、R4.2.0 和 MedCalc 20.0 软件进行统计学分析。连续变量经 Shapiro-Wilk 检验判断正态性,正态分布资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析;偏态分布资料以中位数和四分位数表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis *H* 检验。分类变量以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。对于有序分组资料的趋势分析,采用 Jonckheere-Terpstra 趋势检验评估生物标志物水平随 SYNTAX 评分组别的变化趋势。同时计算 Spearman 相关系数评估 SYNTAX 评分与各生物标志物的相关强度。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 检验比较组间差异。采用 Cox 比例风险回归模型分析 MACE 的独立预测因素,先进行单因素分析,将 $P<0.10$ 的变量纳入多因素分析,采用逐步回归法(进入标准 0.05,剔除标准 0.10)确定最终模型。采用 DeLong 检验比较不同预测模型的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)差异。净重分类改善(NRI)和综合判别改善(integrated discrimination improvement, IDI)用于评价新模型相对传统模型的改善程度。亚组分析采用分层 Cox 回归,交互作用检验采用似然比检验。采用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)分析标志物与

MACE 风险的剂量-反应关系,节点数设为 4 个。时间依赖性 ROC 曲线分析不同时间点的预测性能。所有统计检验均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线炎症-凝血生物标志物水平与疾病严重程度度的关系

根据 SYNTAX 评分将 130 例患者分为低危组(≤ 22 分, $n=48$)、中危组(23~32分, $n=52$)和高危组(≥ 33 分, $n=30$)。不同危险分层组间炎症-凝血生物标志物基线水平差异有显著性(表 1)。趋势分析显示,hs-CRP ($Z=5.87$, $P<0.001$)、IL-6 ($Z=6.23$, $P<0.001$)、TNF- α ($Z=5.94$, $P<0.001$)、D-二聚体 ($Z=5.45$, $P<0.001$)、纤维蛋白原 ($Z=4.89$, $P<0.001$) 等标志物水平随 SYNTAX 评分递增呈显著线性趋势。相关分析显示,SYNTAX 评分与上述标志物均呈显著正相关($r=0.678$ 、 0.721 、 0.695 、 0.634 、 0.587 , 均 $P<0.001$)。其中,高危组 hs-CRP 水平是低危组的 3.2 倍,D-二聚体水平是低危组的 2.8 倍($P<0.05$),提示炎症-凝血激活程度与冠状动脉病变复杂性密切相关。

表 1. 不同 SYNTAX 评分组基线炎症-凝血生物标志物水平比较

Table 1. Baseline inflammatory-coagulation biomarker levels by SYNTAX score groups

指标	低危组($n=48$)	中危组($n=52$)	高危组($n=30$)	<i>F</i> 值	<i>P</i>
hs-CRP/(mg/L)	2.34±0.87	4.56±1.23	7.48±2.15	98.34	<0.001
IL-6/(ng/L)	8.45±2.31	15.67±4.52	28.34±7.89	125.67	<0.001
TNF- α /(ng/L)	12.34±3.45	21.56±5.67	35.78±8.92	112.45	<0.001
IL-1 β /(ng/L)	3.21±0.98	5.87±1.56	9.45±2.34	95.23	<0.001
D-二聚体/(mg/L)	0.48±0.15	0.89±0.23	1.34±0.41	87.56	<0.001
纤维蛋白原/(g/L)	3.12±0.67	4.23±0.89	5.67±1.23	65.78	<0.001
vWF/%	145.6±23.4	189.5±31.2	245.7±42.3	78.90	<0.001
组织因子/(ng/L)	234.5±45.6	367.8±67.9	512.3±89.2	134.56	<0.001
NT-proBNP/(ng/L)	456.7±123.4	789.5±234.5	1345.6±345.7	102.34	<0.001
hs-TnI/(μ g/L)	0.045±0.012	0.089±0.023	0.156±0.045	98.76	<0.001

2.2 炎症-凝血生物标志物动态变化模式分析

对所有患者进行为期 12 个月的随访,分别在基线、1 个月、3 个月、6 个月和 12 个月采集血样检测标志物水平。根据 MACE 发生情况,将患者分为事件组($n=38$)和无事件组($n=92$)。结果显示,事件

组各标志物在随访期间持续处于高水平状态,而无事件组呈现逐渐下降趋势(表 2)。特别是 hs-CRP 和 D-二聚体的动态变化最为显著,事件组在 3 个月时的下降幅度仅为 15.3% 和 13.0%,而无事件组分别达到 42.6% 和 38.8% ($P<0.001$)。

表 2. 事件组与无事件组炎症-凝血标志物动态变化

Table 2. Dynamic changes of inflammatory-coagulation biomarkers by event status

时间点	hs-CRP/(mg/L)		IL-6/(ng/L)		D-二聚体/(mg/L)		纤维蛋白原/(g/L)	
	无事件组 (n=92)	事件组 (n=38)	无事件组 (n=92)	事件组 (n=38)	无事件组 (n=92)	事件组 (n=38)	无事件组 (n=92)	事件组 (n=38)
基线	3.45±1.23	6.78±2.34	12.34±4.56	24.56±7.89	0.67±0.23	1.23±0.45	3.45±0.89	4.89±1.34
1 个月	2.89±1.01	6.23±2.12 ^a	9.87±3.45	22.34±6.78 ^a	0.52±0.19	1.15±0.41 ^a	3.12±0.78	4.67±1.23 ^a
3 个月	1.98±0.87	5.74±1.98 ^a	7.65±2.89	20.12±5.67 ^a	0.41±0.15	1.07±0.38 ^a	2.78±0.67	4.45±1.12 ^a
6 个月	1.67±0.76	5.45±1.87 ^a	6.89±2.34	19.34±5.23 ^a	0.38±0.12	1.02±0.35 ^a	2.56±0.58	4.34±1.01 ^a
12 个月	1.45±0.65	5.23±1.76 ^a	6.23±2.01	18.67±4.89 ^a	0.35±0.10	0.98±0.32 ^a	2.34±0.51	4.23±0.98 ^a
变化率/%	-42.7±11.5	-14.6±8.4 ^a	-37.80±11.7	-18.6±8.9 ^a	-37.8±10.8	-13.4±6.9 ^a	-33.3±7.5	-1.36±5.5 ^a

注:a 为 $P < 0.001$, 与无事件组同时时间点比较。变化率=(3 个月值-基线值)/基线值×100%。

2.3 炎症-凝血联合指数与临床终点事件的关联

应用多因素 Cox 回归分析结果, 构建了 ICSI, 纳入 hs-CRP、IL-6、D-二聚体和纤维蛋白原 4 个独立预测因子。12 个月随访期间, 共发生 MACE 38 例 (29.2%), 包括心血管死亡 8 例、非致死性心肌梗

死 12 例、缺血性卒中 10 例、心力衰竭再住院 8 例。根据 ICSI 三分位数将患者分为低、中、高风险组, 各组 MACE 发生率分别为 9.3%、25.6% 和 52.3% (表 3)。Kaplan-Meier 生存分析显示, 高风险组无事件生存率显著低于中、低风险组 (Log-rank $P < 0.001$)。

表 3. 不同 ICSI 风险分层组临床终点事件发生情况

Table 3. Clinical endpoint events by ICSI risk stratification

终点事件	低风险组 (n=43)	中风险组 (n=43)	高风险组 (n=44)	χ^2 值	P
主要终点					
MACE/[例(%)]	4(9.3)	11(25.6)	23(52.3)	20.45	<0.001
心血管死亡/[例(%)]	1(2.3)	2(4.7)	6(13.6)	6.93	0.031
非致死性 MI/[例(%)]	1(2.3)	3(7.0)	8(18.2)	6.45	0.040
缺血性卒中/[例(%)]	1(2.3)	3(7.0)	6(13.6)	4.12	0.127
心力衰竭再住院/[例(%)]	1(2.3)	3(7.0)	3(7.0)	2.14	0.343
复合终点					
MACE+出血/[例(%)]	5(11.6)	14(32.6)	27(61.4)	23.67	<0.001

2.4 多标志物风险预测模型的构建与验证

采用 LASSO 回归对 8 个候选炎症-凝血生物标志物进行变量筛选, 通过 10 折交叉验证确定最优惩罚参数 ($\lambda = 0.0856$)。筛选结果显示, hs-CRP、IL-6、TNF- α 、D-二聚体、纤维蛋白原 5 个标志物具有非零系数, 被保留在模型中; 而 IL-1 β 、vWF、组织因子的系数被压缩为零, 提示其预测价值相对较弱 (表 4)。考虑到 NT-proBNP 作为心功能标志物在心血管事件预测中的公认价值, 我们将其与 LASSO 筛选出的 5 个炎症-凝血标志物共同纳入, 最终构建包含 6 个标志物的预测模型。多变量 Cox 回归分析显示, 这 6 个标志物均为 MACE 的独立预测因素 (均 $P <$

0.05)。本研究不仅进一步确认了 ICSI 的 4 个核心标志物 (hs-CRP、IL-6、D-二聚体、纤维蛋白原), 还识别出 TNF- α (反映细胞因子级联反应) 和 NT-proBNP (反映心肌损伤和心功能) 的额外预测价值。最终纳入 6 个标志物 (hs-CRP、IL-6、TNF- α 、D-二聚体、纤维蛋白原、NT-proBNP) 构建预测模型。

ROC 曲线分析显示 (表 5), 多标志物模型的 AUC 为 0.802 (95% CI: 0.834 ~ 0.950), 显著优于单一标志物和传统风险评分 (CHA₂DS₂-VASc 评分 AUC = 0.658, HAS-BLED 评分 AUC = 0.612, 均 $P < 0.001$; 图 1)。

表 4. LASSO 回归变量筛选结果及多变量 Cox 回归分析

Table 4. LASSO variable selection and multivariable Cox regression analysis

生物标志物	LASSO 筛选结果	LASSO 系数	β 系数	HR(95% CI)	P
hs-CRP	保留	0.342	0.456	1.578(1.326-1.878)	<0.001
IL-6	保留	0.298	0.387	1.473(1.268-1.711)	<0.001
TNF- α	保留	0.187	0.245	1.278(1.119-1.459)	0.001
D-二聚体	保留	0.421	0.523	1.687(1.401-2.031)	<0.001
纤维蛋白原	保留	0.256	0.334	1.396(1.188-1.641)	<0.001
NT-proBNP*	临床纳入	—	0.412	1.510(1.263-1.805)	<0.001
IL-1 β	剔除	0	—	—	—
vWF	剔除	0	—	—	—
组织因子	剔除	0	—	—	—

注: * 表示 NT-proBNP 基于临床考虑额外纳入; LASSO 分析采用 10 折交叉验证, 最优惩罚参数 $\lambda=0.0856$; 所有变量在分析前均进行标准化处理; HR 为风险比, 按标志物每增加 1 个标准差计算。— 表示对模型预测能力无统计学贡献。

表 5. 多标志物风险预测模型的性能评价

Table 5. Performance of the multi-biomarker prediction model

预测模型	AUC(95% CI)	灵敏度/%	特异度/%	PPV/%	NPV/%	准确度/%	NRI	IDI
多标志物模型	0.802(0.834~0.950)	86.8	82.6	67.3	94.0	83.8	Ref	Ref
hs-CRP 单独	0.724(0.641~0.807) ^a	71.1	69.6	48.2	85.3	70.0	0.287 ^a	0.156 ^a
D-二聚体单独	0.698(0.612~0.784) ^a	68.4	67.4	45.6	83.8	67.7	0.312 ^a	0.178 ^a
IL-6 单独	0.712(0.628~0.796) ^a	73.7	65.2	46.7	85.7	67.7	0.298 ^a	0.167 ^a
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0.658(0.570~0.746) ^a	63.2	63.0	41.4	80.6	63.1	0.426 ^a	0.234 ^a
HAS-BLED	0.612(0.521~0.703) ^a	57.9	60.9	37.9	77.8	60.0	0.478 ^a	0.289 ^a
联合模型	0.918(0.867~0.969)	89.5	84.8	70.8	95.1	86.2	0.089	0.045

注: a 为 $P<0.001$, 与多标志物模型比较。联合模型: 多标志物模型+CHA₂DS₂-VASc+HAS-BLED; PPV: 阳性预测值; NPV: 阴性预测值。

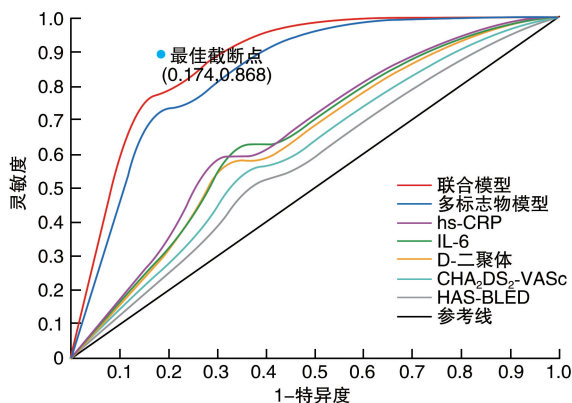


图 1. 不同预测模型的 ROC 曲线对比分析

Figure 1. ROC curve comparison of different prediction models

预测价值进行分析, 结果显示, hs-CRP 下降 $\geq 30\%$ 的患者 MACE 发生率为 10.3% (8/78), 而下降 $< 30\%$ 者 MACE 发生率高达 57.7% (30/52), 其 MACE 发生风险增加 3.23 倍 (95% CI: 2.15 ~ 8.34, $P<0.001$); D-二聚体下降 $\geq 25\%$ 和 $< 25\%$ 的患者 MACE 发生率分别为 11.0% 和 60.4%, 未达标组 MACE 发生风险增加 3.67 倍 (95% CI: 2.34 ~ 9.32, $P<0.001$); IL-6、TNF- α 、纤维蛋白原也呈现类似趋势 (表 6)。进一步分析显示, 5 项标志物中至少 3 项达到下降率截断值的患者 ($n=73$) MACE 发生率仅为 8.2%, 而未达标者 ($n=57$) MACE 发生率高达 56.1%, 其 MACE 发生风险增加 4.67 倍 (95% CI: 2.65 ~ 12.13, $P<0.001$; 表 6)。上述结果提示, 3 个月时标志物动态变化对预后具有重要预测价值, 多指标联合评估优于单一指标。

2.5 标志物动态变化率对预后的增量价值

对 3 个月时标志物相对基线的变化率对预后的

表 6. 3 个月标志物变化率与 12 个月 MACE 风险的关系

Table 6. Association between 3-month biomarker changes and 12-month mace risk

标志物变化率	截断值	MACE 发生率/%		HR(95% CI)	P
		达标组	未达标组		
hs-CRP 下降率	≥30%	8/78(10.3)	30/52(57.7)	4.23(2.15~8.34)	<0.001
D-二聚体下降率	≥25%	9/82(11.0)	29/48(60.4)	4.67(2.34~9.32)	<0.001
IL-6 下降率	≥35%	7/75(9.3)	31/55(56.4)	4.89(2.28~10.48)	<0.001
TNF-α 下降率	≥30%	10/80(12.5)	28/50(56.0)	3.78(1.92~7.43)	<0.001
纤维蛋白原下降率	≥20%	11/85(12.9)	27/45(60.0)	3.45(1.78~6.69)	<0.001
综合达标	≥3 项	6/73(8.2)	32/57(56.1)	5.67(2.65~12.13)	<0.001

注:综合达标指 hs-CRP、D-二聚体、IL-6、TNF-α、纤维蛋白原 5 项指标中至少 3 项达到下降率截断值。

2.6 不同临床亚组的标志物预测价值分析

亚组分析显示,多标志物模型在不同临床特征亚组中均表现出稳定的预测性能(表 7)。值得注意的是,在高龄(≥75 岁)、糖尿病、既往卒中史、持续性心房颤动等高危亚组中,模型的预测价值更为突出,AUC 均超过 0.900。交互作用分析显示,年龄与

hs-CRP($P_{交互}=0.023$)、糖尿病与 D-二聚体($P_{交互}=0.018$)存在显著交互作用,提示在这些特定人群中炎症-凝血标志物的预后价值更高。此外,在接受不同抗栓治疗策略的患者中,模型同样保持良好的预测效能,为个体化治疗决策提供了重要参考。

表 7. 多标志物模型在不同临床亚组中的预测性能

Table 7. Predictive performance of the multi-biomarker model across clinical subgroups

亚组	n	MACE	AUC(95% CI)	灵敏度/%	特异度/%	
年龄	<75 岁	72	16(22.2)	0.867(0.782~0.952)	81.3	80.4
	≥75 岁	58	22(37.9)	0.912(0.845~0.979)	90.9	83.3
性别	男性	78	24(30.8)	0.889(0.817~0.961)	87.5	81.5
	女性	52	14(26.9)	0.895(0.804~0.986)	85.7	84.2
糖尿病	有	48	19(39.6)	0.923(0.856~0.990)	89.5	86.2
	无	82	19(23.2)	0.871(0.792~0.950)	84.2	79.4
心房颤动类型	阵发性	56	12(21.4)	0.878(0.786~0.970)	83.3	81.8
	持续性	74	26(35.1)	0.901(0.834~0.968)	88.5	83.3
既往卒中	有	35	15(42.9)	0.918(0.836~1.000)	93.3	85.0
	无	95	23(24.2)	0.879(0.808~0.950)	82.6	81.9
抗栓治疗	NOAC	68	18(26.5)	0.886(0.807~0.965)	83.3	82.0
	华法林	42	13(31.0)	0.897(0.806~0.988)	92.3	79.3
	DAPT	20	7(35.0)	0.893(0.756~1.000)	85.7	84.6

注:NOAC:新型口服抗凝药(novel oral anticoagulants);DAPT:双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy)。

2.7 炎症-凝血标志物指导的风险分层优化策略

基于上述研究结果,建立了整合基线水平、动态变化和临床特征的综合风险分层系统。该系统将患者分为:极低危(<5%)、低危(5%~15%)、中危(15%~30%)和高危(>30%),各组 12 个月 MACE 实际发生率分别为 17.1%(6/35)、23.8%(10/42)、32.4%(11/34)和 57.9%(11/19),与预测风险高度一致(Hosmer-Lemeshow $P=0.678$;表 8)。重要的是,该分层系统能够识别出传统评分未能识别的高

危患者:在 CHA₂DS₂-VASc 评分<4 分的“低危”患者中,系统将 23 例重新分类至中高危险层级。其中 3 例(13.0%)归入低危层,随访期间无 MACE 发生;12 例(52.2%)归入中危层,MACE 发生率 33.3%(4/12);8 例(34.8%)归入高危层,MACE 发生率达 62.5%(5/8)。23 例重新分类患者累计 MACE 发生率为 39.1%(9/23),与传统低危患者的预期风险比较有统计学差异,证明了生物标志物指导分层的临床价值。

表 8. 综合风险分层系统的预后分层效能

Table 8. Performance of the comprehensive risk stratification system

风险分层	例数(%)	预测 MACE 风险/%	实际 MACE/[例(%)]	传统低危患者重分类/[例(%)]	重分类患者 MACE/[例(%)]
极低危	35(26.9)	<5	6(17.1)	—	—
低危	42(32.3)	5~15	10(23.8)	3(13.0)	0(0)
中危	34(26.2)	15~30	11(32.4)	12(52.2)	4(33.3)
高危	19(14.6)	>30	11(57.9)	8(34.8)	5(62.5)

注:传统低危定义为 CHA₂DS₂-VASC_e<4 分且 HAS-BLED<3 分的患者。“—”表示无法获取。

3 讨论

3.1 炎症-凝血交互作用在心房颤动合并冠心病患者中的病理生理学意义

本研究发现,心房颤动合并冠心病患者的炎症-凝血生物标志物水平与冠状动脉病变严重程度密切相关,高 SYNTAX 评分组的 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、D-二聚体等标志物水平显著升高,提示炎症激活与凝血功能紊乱在疾病进展中发挥重要作用。这一发现与近年来对心房颤动和冠心病共同病理生理机制的认识相符。心房颤动患者心房结构重构和电重构过程中,心房肌细胞释放大量促炎因子,激活核因子 κ B 和 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体信号通路,导致全身炎症反应^[15]。同时,不规则的心房收缩造成血流淤滞,内皮细胞损伤释放组织因子,激活外源性凝血途径。而冠心病患者动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞和 T 淋巴细胞浸润,持续分泌 IL-6、TNF- α 等细胞因子,进一步加重炎症负荷。

值得注意的是,本研究观察到 vWF 和组织因子水平在高危组分别达到 245.7% 和 512.3 ng/L,为低危组的 1.7 倍和 2.2 倍,这种显著差异反映了内皮功能障碍的严重程度。vWF 作为内皮损伤的敏感标志物,其升高不仅促进血小板黏附聚集,还通过与凝血因子 VIII 结合延长其半衰期,增强凝血活性^[16]。组织因子作为凝血级联反应的始动因子,在炎症刺激下表达上调,与因子 VIIa 形成复合物启动凝血瀑布。这种炎症-凝血的交互放大效应形成恶性循环,一方面炎症因子诱导组织因子表达和血小板活化,另一方面凝血酶和纤维蛋白激活炎症信号通路,共同促进血栓形成和动脉粥样硬化进展^[17]。本研究中 NT-proBNP 在高危组达到 1 345.6 ng/L,为低危组的 2.9 倍,提示心肌损伤和心功能受损程

度与炎症-凝血激活密切相关^[18]。炎症因子直接抑制心肌收缩力,诱导心肌细胞凋亡,同时微血栓形成导致心肌微循环障碍,加重心肌缺血^[19]。这种多系统、多通路的病理生理改变解释了为什么单纯抗栓治疗难以完全改善预后,需要综合评估炎症-凝血状态制定治疗策略。

3.2 动态监测策略优于单次检测的临床价值及最佳监测时间窗

本研究通过 12 个月的动态监测发现,事件组与无事件组的标志物变化轨迹存在显著差异,3 个月时的变化率对预后具有重要预测价值。具体而言,hs-CRP 下降 <30%、D-二聚体下降 <25% 的患者 MACE 风险分别增加 3.23 倍和 3.67 倍,充分证明了动态监测的增量价值。这一发现的临床意义在于,基线标志物水平反映的是某一时点的炎症-凝血状态,而动态变化则体现了机体对治疗的反应性和疾病的演变趋势。

选择 3 个月作为关键评估时间点具有重要的病理生理学基础和临床实践意义。首先,3 个月是评价抗栓治疗效果的合理时间窗,此时药物已达到稳态血药浓度,抗炎和抗凝作用充分发挥。其次,内皮功能修复和炎症消退需要一定时间,过早评估可能无法反映真实的生物学改变。本研究显示,无事件组在 3 个月时 hs-CRP 和 IL-6 分别下降 42.6% 和 38.8%,而事件组仅下降 15.3% 和 13.0%,这种差异在 1 个月时尚不明显,提示 3 个月是区分不同预后患者的最佳时间点。第三,从临床操作角度,3 个月随访符合指南推荐的常规随访间隔,便于临床实施。单一标志物的改善可能受到多种因素影响,而多个标志物同时改善则更可靠地反映整体炎症-凝血状态的改善。这提示临床医生不应仅关注某一项指标,而应综合评估多个标志物的动态变化。对于 3 个月时未达到改善目标的患者,应考虑强化抗栓治疗、加用他汀类药物或抗炎治疗,并缩短随访

间隔,密切监测病情变化。

3.3 多标志物联合预测模型的优势及其病理生理学基础

本研究构建的多标志物预测模型 *AUC* 达到 0.802,显著优于传统的 CHA_2DS_2-VASc 评分(*AUC* = 0.658)和 $HAS-BLED$ 评分(*AUC* = 0.612),这种优势源于对疾病本质病理过程的直接反映。传统评分系统主要基于临床特征和合并症,属于间接风险标志,而生物标志物直接反映炎症激活、凝血功能、内皮损伤和心肌损伤等核心病理过程。本研究纳入的 6 个标志物(*hs-CRP*、*IL-6*、*TNF- α* 、*D-二聚体*、*纤维蛋白原*、*NT-proBNP*)分别代表不同的病理生理途径,*hs-CRP* 反映系统性炎症,*IL-6* 和 *TNF- α* 代表细胞因子网络激活,*D-二聚体*和*纤维蛋白原*反映凝血-纤溶平衡,*NT-proBNP* 提示心肌应激和心功能状态。

多标志物联合预测效能提升的根本原因在于心房颤动合并冠心病涉及多重相互关联的病理机制。本研究纳入的 6 个标志物分别代表不同病理环节:*hs-CRP*、*IL-6* 和 *TNF- α* 反映炎症级联反应,*D-二聚体*、*纤维蛋白原*反映凝血-纤溶系统,*NT-proBNP* 反映心肌应激和心功能状态。这些病理过程并非孤立存在,而是形成炎症-凝血-心肌损伤的交互网络。炎症因子通过诱导组织因子表达激活凝血系统,凝血酶等凝血因子又通过蛋白酶激活受体放大炎症反应,最终导致心肌微循环障碍和心功能恶化。单一标志物可能受到多种混杂因素影响,如 *hs-CRP* 可因感染、应激等非特异性升高,*D-二聚体* 在 高龄、肾功能不全时也会升高^[20]。而多标志物联合可以相互验证,提高诊断特异性。本研究中,单独使用 *hs-CRP*、*D-二聚体*、*IL-6* 的 *AUC* 分别为 0.724、0.698、0.712,而联合使用达到 0.802,体现了“1+1>2”的协同效应。此外,LASSO 回归筛选变量避免了过拟合,保证了模型的稳定性和可推广性。亚组分析显示,该模型在不同临床特征人群中均保持良好性能,特别是在高龄、糖尿病等高危人群中 *AUC* 超过 0.900。年龄与 *hs-CRP*、糖尿病与 *D-二聚体* 存在显著交互作用,提示这些临床特征可能通过影响炎症-凝血通路而影响预后^[21]。老年患者免疫衰老导致慢性低度炎症状态,对炎症刺激反应过度^[22];糖尿病患者存在糖基化终产物积累、氧化应激增强、血小板功能亢进等多重机制,放大了凝血激活对预后的影响^[23]。这种交互作用的发现为个体化风险评估提供了理论依据。

3.4 风险分层优化策略的临床转化价值

本研究建立的综合风险分层系统成功识别出

传统评分遗漏的高危患者,在基于 ICSI 风险分层系统的 $CHA_2DS_2-VASc < 4$ 的患者中,识别出 23 例中高风险患者,其 *MACE* 发生率为 39.1% (9/23)。这一发现具有重要的临床意义,因为这部分患者按照现行指南可能仅接受单一抗血小板治疗,而实际上需要更积极的抗栓策略。传统评分系统的局限性在于其开发基于普通心房颤动人群,未充分考虑冠心病的额外风险,也未纳入反映疾病活动性的生物标志物^[24]。本研究的风险分层系统整合了临床特征、生物标志物基线水平和动态变化,提供了更全面、精准的风险评估。该系统的临床应用价值体现在识别需要额外干预的患者,如炎症标志物持续升高者可能受益于他汀类药物强化治疗或抗炎治疗。

本研究系统评估了炎症-凝血生物标志物谱动态监测的预后价值,建立了基于多标志物的风险预测模型和分层系统,能够识别传统评分遗漏的高危患者,为临床决策提供更精准的指导。但本研究样本量相对有限,可能影响多因素分析的稳定性和模型的泛化能力,未来需要更大样本的多中心研究进一步验证本研究的发现。

[参考文献]

- [1] DU X, GUO L, XIA S, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China[J]. *Heart*, 2021, 107(7): 535-541.
- [2] PASTORI D, MENICHELLI D, VIOLI F, et al. The atrial fibrillation better care (ABC) pathway and cardiac complications in atrial fibrillation: a potential sex-based difference. The ATHERO-AF study[J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 85: 80-85.
- [3] PROIETTI M, FARCOMENI A, ROMITI G F, et al. Association between clinical risk scores and mortality in atrial fibrillation: systematic review and network meta-regression of 669 000 patients[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(6): 633-644.
- [4] ZHOU X, DUDLEY S C. Evidence for inflammation as a driver of atrial fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 62.
- [5] STARK K, MASSBERG S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(9): 666-682.
- [6] SCOTT L, LI N, DOBREV D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 287: 195-200.
- [7] 赵德轩, 刘慧, 贾蕾蕾. 血浆 ApoB/ApoA1 比值和 *D-二聚体* 水平的列线图模型对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后左心室血栓形成的预测价值[J]. *中国动*

- 动脉硬化杂志, 2024, 32(3): 228-234, 270.
- ZHAO D X, LIU H, JIA L L. The predictive value of a column chart model with plasma ApoB/ApoA1 ratio and D-dimer levels for left ventricular thrombosis after PCI in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(3): 228-234, 270.
- [8] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版 [J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44.
- Writing Committee of Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. *Prev Treat Cardio-Cereb-Vasc Dis*, 2019, 19(1): 1-44.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. *Chin J Diabetes*, 2021, 13(4): 315-409.
- [10] 高秀芳, 李勇. 《中国成人血脂异常防治指南 2016 修订版》更新要点解析 [J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(1): 15-18.
- GAO X F, LI Y. Analysis of key updates in the 2016 revised Chinese guidelines on prevention and treatment of dyslipidemia in adults [J]. *Chin J Hypertens*, 2017, 25(1): 15-18.
- [11] COHEN J E, MYERS M L, AHLUWALIA I B. WHO framework convention on tobacco control learnings [J]. *Health Secur*, 2023, 21(5): 428-429.
- [12] LIP G Y, NIEUWLAAT R, PISTERS R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach; the euro heart survey on atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263-272.
- [13] PISTERS R, LANE D A, NIEUWLAAT R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation; the euro heart survey [J]. *Chest*, 2010, 138(5): 1093-1100.
- [14] SERRUYS P W, MORICE M C, KAPPETEIN A P, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(10): 961-972.
- [15] YAO C, VELEVA T, SCOTT L, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2018, 138(20): 2227-2242.
- [16] 王馨, 马俊, 夏洁, 等. 活血救心丹治疗永久性心房颤动(气虚血瘀证)的临床疗效及其对血清 GDF-15、vWF 的影响 [J]. *中医药导报*, 2025, 31(2): 75-80.
- WANG X, MA J, XIA J, et al. Clinical observation of Huoxue Jiuxin Mini-pill on permanent atrial fibrillation (Qi-deficiency and blood-stasis type) and its effect on serum GDF-15 and vWF [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2025, 31(2): 75-80.
- [17] ENGELMANN B, MASSBERG S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(1): 34-45.
- [18] MUELLER C, MCDONALD K, DE BOER R A, et al. Heart failure association of the European society of cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(6): 715-731.
- [19] DICK S A, EPELMAN S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 159-176.
- [20] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [21] FRANCESCHI C, GARAGNANI P, PARINI P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(10): 576-590.
- [22] FERRUCCI L, FABBRI E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(9): 505-522.
- [23] 肖淑娜. 达比加群酯在房颤合并冠心病 PCI 术后抗凝治疗中的有效性及安全性研究 [J]. *实用中西医结合临床*, 2023, 23(4): 51-53, 56.
- XIAO S N. Efficacy and safety of dabigatran etexilate in anticoagulation therapy after PCI in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease [J]. *Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med*, 2023, 23(4): 51-53, 56.
- [24] CHAO T F, LIP G Y H, LIU C J, et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(2): 122-132.
- (此文编辑 许雪梅)