

建立并验证列线图模型预测心房颤动患者射频消融术后 1 年的复发风险

刘微, 王玉兵
(川北医学院附属医院心血管内科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探讨心房颤动(AF)患者射频消融术(RFA)后 1 年的复发因素;构建预测模型并评估模型的临床性能。**方法:** 纳入首次接受心脏射频消融术治疗的 228 例 AF 患者为研究对象,将患者分为开发集和验证集。对纳入的变量采用单因素及多因素 Logistic 回归分析确定 RFA 后复发的独立危险因素,利用 R 软件建立 RFA 后 1 年的复发影响因素列线图模型。分别通过一致性统计、校准图和决策曲线分析对模型进行验证和评价。**结果:** 多因素 Logistic 回归分析显示房颤类型($OR = 0.107, 95\%CI: 0.034 \sim 0.299, P < 0.001$)、高血压($OR = 2.844, 95\%CI: 1.064 \sim 8.117, P = 0.042$)、亚临床甲状腺功能异常($OR = 12.786, 95\%CI: 2.063 \sim 86.374, P = 0.007$)、左心房直径(Left Atrial Diameter, LAD)($OR = 1.178, 95\%CI: 1.052 \sim 1.335, P = 0.006$)、脂蛋白(a)(Lipoprotein(a), Lp(a))($OR = 1.002, 95\%CI: 1.001 \sim 1.004, P = 0.008$)均是 RFA 1 年后 AF 复发的独立危险因素;以此建立的列线图在开发集中预测 RFA 后 1 年 AF 复发的一致性指数为 0.846($95\%CI: 0.785 \sim 0.905$),验证集的一致性指数为 0.744($95\%CI: 0.601 \sim 0.890$),经 1 000 次 bootstrap 重复抽样对模型进行内部验证,校准曲线显示列线图预测结果与观察结果的吻合度较好,决策曲线分析提示列线图在开发集和验证集中均表现出良好的预测能力。**结论:** 基于房颤类型、LAD、高血压、亚临床甲状腺功能异常及 Lp(a)构建的列线图模型具有良好的辨别性和准确性,对 RFA 后 1 年的房颤复发具有一定的预测价值,有助于临床医生制定个体化患者的复发风险评估。

【关键词】 心房颤动;射频消融术;复发;危险因素;列线图
【中图分类号】 R541.7 **【文献标志码】** A

Establish and validate a nomogram model to predict the risk of recurrence one year after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation

LIU Wei, WANG Yu-bing
(Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the factors associated with the recurrence of (atrial fibrillation, AF) 1 year after (Radiofrequency ablation, RFA), and to construct a predictive model and evaluate its clinical performance. **Methods:** A total of 228 AF patients who were underwent their first cardiac RFA were included as the research subjects. The patients were divided into a development set and a validation set. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were employed to identify independent risk factors for recurrence after RFA using the included variables. A nomogram model for predicting 1-year recurrence after RFA was constructed using R software. Finally, the model was validated and evaluated through concordance statistics, calibration plots, and decision curve analysis, respectively. **Results:** Multivariate Logistic regression analysis revealed that the type of atrial fibrillation ($OR = 0.107, 95\%CI: 0.034 \sim 0.299, P < 0.001$), hypertension ($OR = 2.844, 95\%CI: 1.064 \sim 8.117, P = 0.042$), subclinical thyroid dysfunction ($OR = 12.786, 95\%CI: 2.063 \sim 86.374, P = 0.007$), Left Atrial Diameter (LAD, $OR = 1.178, 95\%CI: 1.052 \sim 1.335, P = 0.006$), and Lipoprotein(a) [Lp(a), $OR = 1.002, 95\%CI: 1.001 \sim 1.004, P = 0.008$] were all independent risk factors for AF recurrence 1 year after RFA. The nomogram developed based on these factors demonstrated a concordance index of 0.846 ($95\%CI: 0.785 \sim 0.905$) in the development set for predicting AF recurrence 1 year after RFA, and a concordance index of 0.744 ($95\%CI: 0.601 \sim 0.890$) in the validation set. Internal validation of the model through 1,000 bootstrap resampling showed that the calibration curve indicated a good agreement between the nomogram's predicted outcomes and the observed outcomes. Decision curve analysis suggested that the nomogram exhibited good predictive ability in both

the development and validation sets. **Conclusion:** The nomogram model constructed based on atrial fibrillation type, LAD, hypertension, subclinical thyroid dysfunction, and Lp(a) demonstrates good discrimination and accuracy. It has certain predictive value for atrial fibrillation recurrence one year after RFA, and aids clinicians in formulating individualized patient recurrence risk assessments.

【Key words】 Atrial fibrillation; Radiofrequency ablation; Recurrence; Risk factors; Nomogram

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床常见的心律失常之一,患病率在全球范围内持续增加^[1-2],并随年龄增加而升高。据统计,老年人的终身患病率为 1/3^[3],相同年龄段男性的发病率高于女性^[4]。流行病学资料显示,全球截至 2019 年 AF 患者已达到 5 970 万患者,但真实的 AF 患者远不止于此,部分 AF 患者因为无明显症状而未“获得早期”诊断^[5],AF 已经成为患者家庭和社会不容忽视的重大医疗和经济负担。

AF 是一种无规律而快速的房性心律失常,可导致有效心房收缩丧失,引发一系列严重不良事件发生,包括心力衰竭、栓塞事件尤其是脑卒中及死亡等风险增加^[6],早期发现并实施适当的干预措施可以降低相关并发症的发生^[7]。目前,AF 的抗心律失常药物治疗策略集中在维持窦性心律、预防血栓,尽管改善了部分临床结局,但药物疗效有限^[8]。导管消融术(catheter ablation, CA)已是一种成熟且广泛使用的治疗方法,对于抗心律失常药物无效、药物禁忌、不能耐受药物且需要长期控制心律的症状性患者,CA 有助于改善症状和减少心力衰竭、脑卒中等并发症风险和提高生活质量,目前许多指南推荐 CA 作为阵发性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)的一线治疗方法^[9-10]。通常环肺静脉隔离术(circumferential pulmonary vein isolation, CPVI)作为消融术的基石,为了增加手术成功概率和减少术后复发,术中可根据具体情况增加线性消融^[11],但仍有部分患者在 RFA 后复发。术后晚期心律失常复发的确切机制尚不明确,认识并识别术后复发风险因素有助于术后的管理、制定个体化治疗方案、降低 AF 术后复发概率。本研究采用单中心回顾性分析 RFA 后患者的临床资料并进行门诊及电话随访,通过单因素和多因素 Logistic 回归分析确定 AF 复发的独立危险因素。建立并验证评估 RFA 后复发风险的列线图模型,以便帮助临床医生预测术后复发的高危个体和制定患者术后个体化管理。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2022 年 01 月至 2023 年 12 月川北医学院附属医院收治并首次接受 RFA 治疗的 256 例 AF 患者为研究对象,由于联系方式不全、未规律复查及

随访等原因失访 9 例,数据缺失 17 例,排除 2 例瓣膜性 AF 患者,最终共有 228 例患者纳入本研究。根据是否复发分为复发组($n=59$)和未复发组($n=169$)。本研究经川北医学院附属医院医学伦理委员会批准(2025ER72-1)。纳入标准:(1)符合欧洲心脏病协会 2024 年发布的心房颤动诊断标准^[6];(2)符合手术指征,首次行 RFA;(3)年龄 >18 岁。排除标准:(1)合并严重脏器功能疾病或不能耐受手术者;(2)临床资料缺失者;(3)随访期间死亡、失访者;(4)与器质性瓣膜疾病相关的 AF;(5)超声心动图或经食道超声提示左心耳血栓患者。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 通过查询医疗病历系统,收集所有患者的一般资料,包括年龄、性别、身高、体重等;收集术前超声心动图左室舒末前后径、LAD、右心房直径(right atrial diameter, RAD)、右室舒末前后径、左心室射血分数、二尖瓣口血流速度、左室舒张末期容积相关参数;收集术前经食道超声心动图测得左心耳最大充盈速度(left atrial appendage peak flow velocity, LAA PFV)和左心耳最大排空速度(left atrial appendage peak emptying velocity, LAA PEV);依据患者术前检测相关血液指标收集心肌损伤指标、白细胞总数、淋巴细胞总数、血小板、尿酸、血脂等指标,根据评分标准计算出 CHA2DS2-VASc 评分^[12]。

1.2.2 电生理检查及射频消融术方法 所有患者在消融前停止服用抗心律失常药物 5 个半衰期,并在消融前 3 d 用低分子肝素替代口服抗凝治疗。经股静脉穿刺置管,放置右心室四极标测电极(固定弯诊断用电生理导管),放置十极标测冠状窦电极(可调弯诊断用电生理导管),穿刺房间隔并行左房肺静脉造影,使用 pentary 左心房(Left Atrial, LA)建模及标测。在心脏三维 Carto 指导下行心腔建模及基质标测,完成环肺静脉隔离术,CPVI 手术的终点是消除肺静脉电位。如果 AF 持续诱发,视情况在 CPVI 基础上选择线性消融(LA 顶部线消融、二尖瓣峡部消融线、三尖瓣峡部消融线、LA 后壁线消融),然后高频电刺激未诱发 AF、房速、房扑。若上述消融后 AF 未终止,则予以 200 J 同步直流电复律恢复窦性心律后再次诱发 AF 并验证消融线的完整性。所有持续性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation, PersAF)患者术后服用 3 个月胺碘酮,所有患者术后均服用 3 个月利伐沙班。

1.2.3 消融术后随访与复发的定义 RFA 后 3 个月内为“空白期”,发生的房性心动过速不代表手术失败^[13],AF 的复发定义为 3 个月后发生的持续超过 30 s 以上的房性心律失常(心房颤动、心房扑动、房性心动过速)。术后对所有患者进行不少于 12 个月的随访,均在术后 1、3、6、12 个月进行门诊或电话随访,记录症状、12 导联体表心电图或 24 h 动态心电图。若患者随访期间任何时候出现有心悸症状,则建议立马进行 12 导联心电图或 24 h 动态心电图检查。由于部分患者术后口服胺碘酮治疗 3 个月,可能存在药物半衰期对术后复发的潜在影响,在本研究的随访中所有患者均以术后第 12 个月随访时获取的评估作为判定复发与否的最终依据。

1.3 统计学分析

本实验所有数据均采用 R studio(内嵌 R4.3.3)进行统计学分析。所有计数资料以例数 $[n(\%)]$ 描述,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;正态分布的定量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布定量资料采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。AF 术后复发的独立危险因素采用单因素与多因素 Logistic 回归分析。使用 R 软件 4.3.3 版“rms”包建立危险因素的列线图,使用 Bootstrap(1 000 次重复)方法进行开发集内部验证,同时绘制开发集和验证集的校准曲线,比较预测值和实际值的一致性情况。绘制列线图的受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征一般资料的比较

根据纳入标准共纳入 256 例患者,排除失访 9 例、数据缺失 17 例和器质性瓣膜性 AF 2 例,剩余 228 例。通过 R 语言软件按 7:3 比例随机分成开发集和验证集。在开发集中,复发组与非复发组的一般资料对比结果中显示,复发组年龄的中位数略高于非复发组,但差异无统计学意义。复发组与非复发组在房颤类型、高血压、亚临床甲状腺功能异常方面差异具有统计学意义。两组心脏超声、检验指标对比显示,复发组的 LAD、RAD 和 Lp(a)高于非复发组,而 LAA PFV 和 LAA PEV 中则显著低于非复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 开发集未复发组和复发组心房颤动患者一般资料比较 $[n(\%), M(Q_1, Q_3), \bar{x} \pm s]$

资料	未复发组 ($n=119$)	复发组 ($n=42$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	65.0 (54.00,72.50)	69.0 (62.00,74.00)	-5.353	0.061
性别			0.784	0.376
男	68 (57.14)	20 (47.62)		

续表 1

资料	未复发组 ($n=119$)	复发组 ($n=42$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
女	51 (42.86)	22 (52.38)		
房颤类型			16.656	<0.001
持续性心房颤动	48 (40.34)	33 (78.57)		
阵发性心房颤动	71 (59.66)	9 (21.43)		
高血压			8.026	0.005
无	69 (57.98)	13 (30.95)		
有	50 (42.02)	29 (69.05)		
冠心病			0.000	0.999
无	91 (76.47)	32 (76.19)		
有	28 (23.53)	10 (23.81)		
心力衰竭			1.455	0.228
无	109 (91.60)	35 (83.33)		
有	10 (8.40)	7 (16.67)		
脑梗死			0.006	0.936
无	111 (93.28)	40 (95.24)		
有	8 (6.72)	2 (4.76)		
安置起搏器			2.170	0.141
无	116 (97.48)	38 (90.48)		
有	3 (2.52)	4 (9.52)		
亚临床甲状腺功能异常			4.622	0.032
无	115 (96.64)	36 (85.71)		
有	4 (3.36)	6 (14.29)		
消融术式			0.699	0.403
单纯肺静脉隔离	59 (49.58)	17 (40.48)		
肺静脉隔离+线性消融	60 (50.42)	25 (59.52)		
CKMB(ng/mL)	1.48 (1.03,2.07)	1.40(1.02,2.24)	-3.366	0.914
MB(ng/mL)	27.26 (21.00,37.75)	26.98 (22.19,36.03)	-3.822	0.730
Tnt(ng/mL)	0.90 (0.70,1.80)	1.25 (0.80,1.84)	-4.881	0.16
NT-proBNP(pg/mL)	543.41(153.70, 1121.42)	855.70 (253.89,1320.01)	-5.168	0.091
LAP(U/L)	34.1 0(30.25,37.35)	33.85 (30.70,40.40)	-4.151	0.500
AST(U/L)	23.40 (19.40,29.00)	24.45 (20.00,27.87)	-3.295	0.858
LVD(mm)	47.00 (44.00,50.00)	48.00 (46.00,49.00)	-3.984	0.612
LAD(mm)	39.00 (35.00,42.00)	40.50 (37.00,46.00)	-3.004	0.01
RVD(mm)	22.00 (20.50,23.00)	22.00(21.00,23.00)	-4.873	0.158
RAD(mm)	45.00 (40.00,49.00)	47.00 (42.00,51.00)	-5.491	0.044
LAEF(%)	62.00 (58.00,66.00)	62.00 (61.00,66.00)	-3.988	0.609
Cr(μ mol/L)	74.52 (61.35,89.06)	75.59 (63.50,85.00)	-3.510	0.974
UA(μ mol/L)	365.81 $\pm$ 108.50	359.12 $\pm$ 96.31	0.378	0.721
Hcy(μ mol/L)	14.28 (11.40,15.55)	14.28 (12.02,14.28)	-3.218	0.797
Lp(a)(mg/dL)	13.64 (6.70, 21.16)	32.94 (9.56, 54.70)	-6.388	0.004
ApoA1(g/L)	1.18 (1.09,1.26)	1.18 (1.06,1.22)	-3.358	0.908
ApoB100(g/L)	0.71 (0.63,0.80)	0.7 1(0.59,0.79)	-3.112	0.716
MVE(m/s)	0.8 1(0.66,0.96)	0.86(0.68,1.03)	-4.471	0.32
EDV(mL)	115.00 (98.00, 131.00)	115.00 (96.00, 126.00)	-3.405	0.945
SV(mL)	70.00 (60.00,81.00)	71.22 (64.00,81.00)	-4.067	0.556
NLR	6.81(4.56,9.06)	7.219(5.39,8.59)	-3.751	0.785
PLR	0.07 (0.05,0.09)	0.06 (0.05,0.08)	-2.783	0.487
BMI	24.16 $\pm$ 3.47	24.47 $\pm$ 2.47	-0.620	0.536
LAA PFV(cm/s)	57.0 0(40.50,75.50)	44.50 (26.00,60.00)	-0.119	<0.001
LAA PEV(cm/s)	52.00 (38.70,74.77)	38.00 (23.40,57.00)	-0.015	<0.001
CHA2DS2-VASc	2.00(1.00,3.00)	2.00(1.00,4.00)	-3.131	0.727
TG(mmol/L)	1.26(0.88,1.50)	1.09 (0.84,1.44)	-2.679	0.426
TC(mmol/L)	4.04 $\pm$ 0.88	4.10 $\pm$ 0.87	-0.397	0.694
HDL(mmol/L)	1.12 $\pm$ 0.27	1.17 $\pm$ 0.29	-0.994	0.300
LDL(mmol/L)	2.28(1.82,2.70)	2.29 (1.58,2.89)	-3.847	0.712

CKMB;肌酸激酶同工酶 MB;Tnt;肌钙蛋白 T;proBNP; B 型脑钠肽前体; LAP; 亮氨酸氨基肽酶; AST; 门冬氨酸氨基转换酶; LVD; 左心室直径; LAD; 左心房直径; RVD; 右心室直径; RAD; 右心房直径; LAEF; 左心室射血分数; Cr; 血肌酐; UA; 尿酸; Hcy; 同型半胱氨酸; Lp(a); 脂蛋白(a); ApoA1; 载脂蛋白 A1; ApoB100; 载脂蛋白 B100; MVE; 二尖瓣口血流速度; EDV; 心脏舒张末期容积; SV; 每搏输出量; NLR; 中性粒细胞与淋巴细胞计数比值; PLR; 血小板与淋巴细胞计数比值; BMI; 体质指数; LAA PFV; 左心耳最大充盈速度; LAA PEV; 左心耳最大排空速度; TG; 甘油三酯; TC; 总胆固醇; HDL; 高密度脂蛋白; LDL; 低密度脂蛋白。

2.2 开发集 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析结果表明,术后心房颤动复发与多种临床合并症及实验室指标相关。其中,PAF 患者术后复发风险低于 PersAF 患者($OR=0.184,95\%CI:0.077\sim0.405,P<0.001$),伴有高血压的患者术后复发风险高于无高血压患者($OR=3.078,95\%CI:1.482\sim6.683,P=0.003$),伴有亚临床甲状腺功能异常患者较无亚临床甲状腺功能异常患者复发风险高($OR=4.792,95\%CI:1.298\sim19.637,P=0.020$)。血清检验血指标中,Lp(a)和 LAD 水平与 RFA 后复发呈正比,复发风险分别为 Lp(a)($OR=1.002,95\%CI:1.001\sim1.004,P=0.002$)和 LAD($OR=1.116,95\%CI:1.042\sim1.201,P=0.002$),差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

将单因素分析中有统计学意义的影响因素纳入多因素 Logistic 回归中进行分析,结果显示房颤类型($OR=0.107,95\%CI:0.034\sim0.299,P<0.001$)、高血压($OR=2.844,95\%CI:1.064\sim8.117,P=0.042$)、亚临床甲状腺功能异常($OR=12.786,95\%CI:2.063\sim86.374,P=0.007$)、LAD($OR=1.178,95\%CI:1.052\sim1.335,P=0.006$)、Lp(a)($OR=1.002,95\%CI:1.001\sim1.004,P=0.008$)均是心房颤动患者射频消融术后复发的独立危险因素。

表 2 基于开发集 Logistic 回归分析

变量名称	单因素 Logistic 回归分析			多因素 Logistic 回归分析		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄(岁)	1.033	0.999~1.070	0.060			
女	1.467	0.724~2.990	0.288			
阵发性心房颤动	0.184	0.077~0.405	<0.001	0.107	0.034~0.299	<0.001
高血压	3.078	1.482~6.683	0.003	2.844	1.064~8.117	0.042
糖尿病	1.483	0.680~3.158	0.311			
充血性心力衰竭	2.180	0.742~6.114	0.141			
脑梗死	0.694	0.102~2.912	0.652			
安置起搏器	4.070	0.861~21.441	0.074			
亚临床甲状腺功能异常	4.792	1.298~19.637	0.020	12.786	2.063~86.374	0.007
肺静脉隔离+线性消融术	1.446	0.713~2.988	0.311			
CKMB(ng/mL)	0.965	0.743~1.059	0.634			

续表 2

变量名称	单因素 logistic 回归分析			多因素 logistic 回归分析		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
冠心病	1.016	0.429~2.271	0.971			
MB(ng/mL)	1.000	0.990~1.006	0.934			
Tnt(ng/mL)	0.990	0.799~1.177	0.916			
proBNP(pg/mL)	1.000	0.990~1.020	0.279			
LAP(U/L)	1.012	0.979~1.045	0.461			
AST(U/L)	1.004	0.982~1.024	0.704			
LVD(mm)	1.015	0.951~1.081	0.638			
LAD(mm)	1.116	1.042~1.201	0.002	1.178	1.052~1.335	0.006
RVD(mm)	1.048	0.935~1.182	0.393			
RAD(mm)	1.070	1.015~1.133	0.014	1.011	0.933~1.103	0.802
MVE(m/s)	2.051	0.469~8.88	0.335			
EF(%)	1.002	0.969~1.041	0.933			
Cr(μmol/L)	0.995	0.977~1.012	0.592			
UA(μmol/L)	0.999	0.996~1.003	0.719			
Hcy(μmol/L)	0.968	0.888~1.036	0.406			
Lp(a)(mg/dL)	1.002	1.001~1.004	0.002	1.002	1.001~1.004	0.008
ApoA1(g/L)	0.465	0.045~4.398	0.510			
ApoB100(g/L)	0.401	0.049~3.031	0.382			
EDV(mL)	1.000	0.989~1.009	0.939			
SV(mL)	0.998	0.979~1.017	0.848			
NLR	1.001	0.914~1.089	0.975			
PLR	0.001	0.000~40.63	0.210			
BMI	1.030	0.924~1.152	0.595			
LAA PFV(cm/s)	0.968	0.950~0.986	<0.001	0.965	0.929~1.000	0.058
LAA PEV(cm/s)	0.970	0.951~0.987	<0.001	0.988	0.954~1.019	0.453
CHA2DS2VASc	0.994	0.796~1.229	0.954			
TG(mmol/L)	0.749	0.402~1.144	0.284			
HDL(mmol/L)	1.976	0.546~7.245	0.299			
LDL(mmol/L)	1.020	0.651~1.580	0.931			
TC(mmol/L)	1.085	0.724~1.624	0.692			

2.3 构建预测心房颤动射频消融术后复发的列线图

基于开发集中多因素 Logistic 回归分析发现的 5 个独立危险因素(房颤类型、高血压、亚临床甲状腺功能异常、LAD、Lp(a))构建心房颤动射频消融术后 1 年复发的风险预测模型列线图。见图 1。

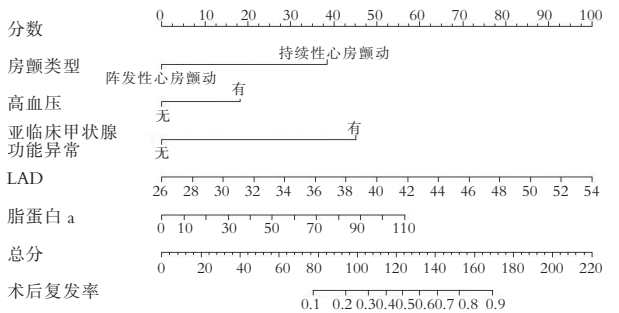


图 1 心房颤动患者射频消融术后复发的列线图预测模型

依据以上 5 个变量建立的预测心房颤动射频消融术后复发风险的列线图模型,直观显示发生 AF 消融术后复发的概率。参照每一个变量的情况所对应的数值计算总分,依据总分寻找对应的术后复发

率,即可获得通过自变量的情况预测出心房颤动患者行 RFA 术后 1 年复发的概率值。

2.4 模型在开发集和验证集上的 ROC 曲线和校准曲线

采用 ROC 曲线判断模型的敏感度及特异度,列线图模型在开发集($AUC=0.846, 95\%CI:0.785\sim0.905$;敏感度为 0.93,特异度为 0.66)和验证集($AUC=0.744, 95\%CI:0.601\sim0.890$;敏感度为 0.65,特异度为 0.84)表现出良好的预测能力。见图 2。

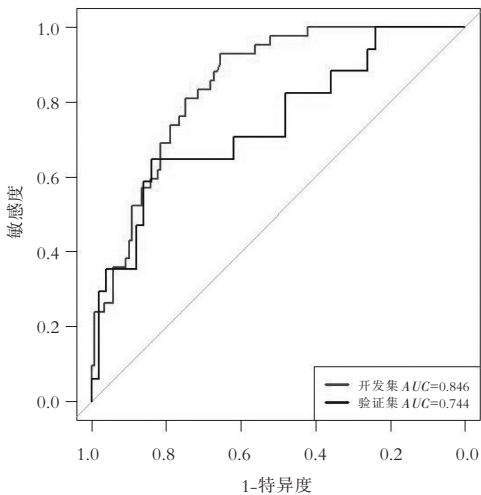


图 2 开发集及验证集 ROC 曲线

建立列线图在开发集中预测 RFA 术后复发的一致性指数为 0.846($95\%CI:0.785\sim0.905$),验证集的一致性指数为 0.744($95\%CI:0.601\sim0.890$)。因为本研究没有外部验证试验数据集,因此采用内部验证方法来进行预测模型的稳健性,经过 1 000 次重复 Bootstrap 校正,校准曲线显示列线图预测结果与实际结果的吻合度较好,偏倚校正结果显示曲线皆均匀浮动在对角线附近,该模型具有良好的稳健性,可推及临床。见图 3 及图 4。

2.5 开发集和验证集决策曲线分析

基于开发集及验证集分别进行了决策曲线分析(Decision Curve Analysis, DCA),以评估模型在不同阈值概率下的临床净受益情况。基于开发集的 DCA 显示,模型在 15%~75%阈值范围内均具有较高的净收益,表明该模型在实际临床决策中具备较高的应用价值。基于验证集的 DCA 曲线进一步验证了模型的稳健性和可推广性,结果表明在相似的阈值范围内,模型净收益与开发集一致,有较强的泛化能力,提示通过 5 个独立危险因素所建立的预测模型能够在术后复发风险预测中为临床提供有效参考价值。见图 5 及图 6。

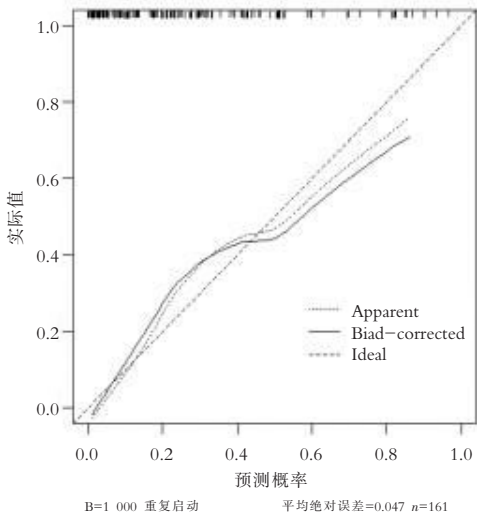


图 3 开发集校准曲线

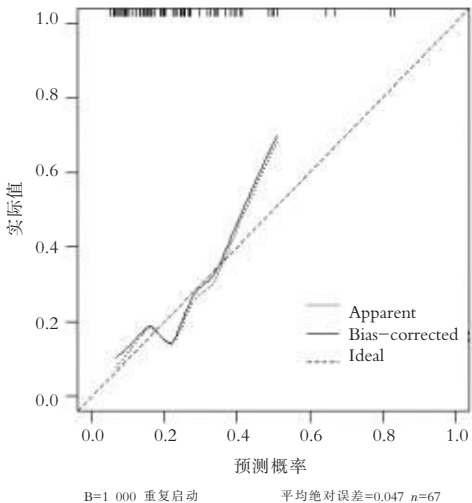


图 4 验证集校准曲线

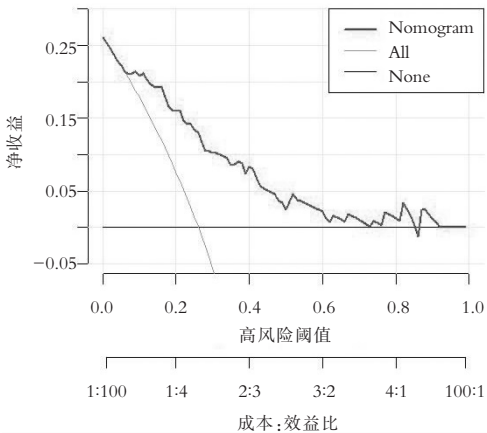


图 5 开发集 DCA

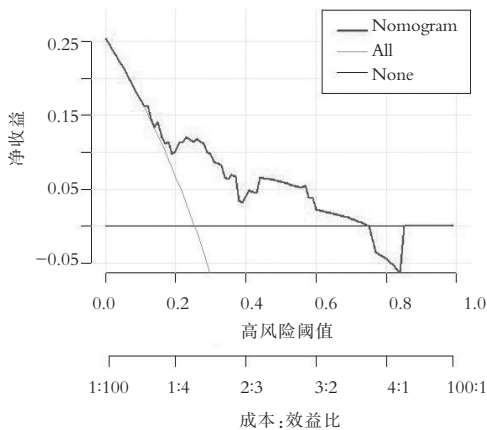


图6 验证集DCA

3 讨论

目前,CA 已成为 AF 的重要治疗手段,CA 术后复发率较高仍然是术后随访期间的一个重要临床问题。本研究多因素 Logistic 回归分析显示房颤类型、高血压、亚临床甲状腺功能异常、LAD 和 Lp(a) 均为 AF 术后复发的独立风险因素。联合房颤类型、高血压、亚临床甲状腺功能异常、LAD 和 Lp(a) 构建的预测模型表现出良好的预测能力,在临床决策中有较高的应用价值。

AF 依据发作持续时间分为 PersAF 和 PAF。PersAF 的消融术较 PAF 消融术更具挑战性,且结局更差,为了改善结局,通常在常规 PVI 基础上增加针对维持 AF 发生的基质进行线性消融术,但仍然无法避免术后复发^[14]。在本研究通过单因素和多因素 Logistic 回归均显示 PersAF 消融术后的复发率高于 PAF,且是心房颤动射频消融术后复发的独立危险因素,本研究显示房颤类型与术后 1 年复发风险独立相关,研究以 PersAF 为参照组,分析显示 PAF(OR=0.107,95%CI:0.034~0.299,P<0.001),这表明与 PersAF 患者相比,PAF 患者发生术后复发的概率较 PersAF 降低 89%,结果有统计学意义。既往有研究^[15-17] 探讨从发生 AF 开始至手术时间的长短与术后复发的相关性,指出 AF 持续时间越长,消融术后复发率就越高。认为随着 AF 持续时间的增加,结构重构和电重构的积累,导致恢复和维持窦性心率的概率降低^[18]。

高血压是新发 AF 的已知独立危险因素,其作为一个可干预的危险因素,在众多心血管事件的预后中发挥重要作用,也是 AF 复发和进展相关的重要因素之一^[19]。高血压相关的左心室舒张功能受损导致左心房牵拉和压力增加而出现左心房重塑和功能障碍,潜在机制为心房成纤维细胞增殖、细胞外基质改变和肌细胞肥大,从而导致左心房不应期缩短、单向阻滞

和折返现象等一系列电生理障碍^[20-21]。研究发现高血压会增加 RFA 术后复发风险^[22-23],并且是 RFA 术后复发的独立预测因子,本研究通过单因素及多因素分析结果与既往研究结果一致。研究认为得到控制的高血压不会影响 RFA 术后的复发,未控制的高血压则会导致复发风险升高^[24]。尽管高血压是否为 RFA 术后复发危险因素尚存在争议,但高血压作为心房颤动的主要可改变危险因素,其在普通人群中的存在显著提升了心房颤动的发病风险,提倡对心房颤动患者进行降压治疗,目前推荐 AF 患者血压控制在 ≤130/80 mmHg,并认为收缩压在 120~129 mmHg 获益最大^[25-26]。

甲状腺功能异常是一种常见的内分泌疾病,与 AF 的发生备受关注,亚临床甲状腺功能异常的临床意义存在很多争议。无论是亚临床甲状腺功能亢进还是亚临床甲状腺功能减退均会对心血管系统产生影响,但对于亚临床甲状腺功能异常与 RFA 术后复发之间的关联尚缺乏共识。认为亚临床甲状腺功能亢进时,可通过基因组和非基因组作用机制的相互作用影响心脏代谢、电生理和功能,会增加心脏对心律失常的易感性^[27]。甲状腺功能减退症会损害心脏复极化,而亚临床甲状腺功能减退与甲状腺功能减退对心脏复极的影响类似,促甲状腺激素对心肌细胞虽没有急性的影响,但长期暴露于高促甲状腺激素水平,导致去极化 Ca²⁺ 的增加或复极化 K 电流的减少,当复极 K 电流减少时会延长复极时间,进而延长动作电位、影响心肌细胞兴奋性和导致传导异常,以此增加心律失常风险^[28]。在本研究中,亚临床甲状腺功能异常与 AF 术后复发独立相关,这与既往研究^[29-30] 结果一致,研究认为亚临床甲状腺功能异常与 RFA 术后复发相关,并认为无论是亚临床甲状腺功能亢进还是减退均是 RFA 术后房性心律失常复发的独立预测因子。

LA 增大已被证实与 RFA 术后复发相关^[31-32]。LAD 扩大时,当 LA 压力超负荷,LA 扩大导致心房不均匀的牵拉,厚薄区域之间有效不应期存在差异,进而出现心房肌细胞之间的电位传导不协调启动 LA 电重塑,促进 AF 的发生^[33-34],以此形成恶性循环,当心房颤动患者已出现 LA 增大,那么意味着其心脏的电重构和结构重构更加严重,较 LA 正常患者更易出现术后复发。本研究的结果显示复发组的 LAD 较未复发组大,且两组间比较差异有统计学意义,认为较大的 LAD 明显增加了消融术后 1 年 AF 复发的风险。在本研究中通过单因素和多因素 Logistic 回归分析显示 LAD 是心房颤动射频消融术后的独立预测因子,这与既往研究

结果一致,纳入模型后表现出临床效能较好,可以作为 AF 的预测因子。

Lp(a)是一种在肝脏合成的类低密度脂蛋白颗粒,其结构由载脂蛋白 A 通过二硫键共价结合载脂蛋白 B 而成,具备两者的病理生理特性,具有显著的促炎和促进血栓形成作用^[35]。Lp(a)作为动脉粥样硬化性心脏病的危险因素,通过多种机制促进动脉粥样硬化,包括促进炎症因子释放和氧化磷脂调控炎症信号通路加速斑块形成。由于 Lp(a)可促进血栓形成和炎症反应,而炎症水平升高会增加 AF 的发生,部分研究者^[36-39]认为 Lp(a)水平升高可能会引起 AF 的发生和发展,随着近年来对 Lp(a)与 AF 关联的研究,发现可随 Lp(a)的升高,AF 的发生概率增加。研究通过对 5 篇孟德尔分析数据中的 1 090 261 例房颤病例分析发现,Lp(a)水平升高可增加 AF 风险($OR = 1.024$, $95\% CI: 1.007 \sim 1.042$, $I^2 = 87.72\%$, $P < 0.001$)^[38]。在本研究中我们的结果表明 Lp(a)与 AF 术后复发独立相关,认为其机制可能与 Lp(a)介导的炎症有关,由于 Lp(a)中的氧化磷脂可能通过激活转化生长因子- β 等通路促炎、促心肌纤维化等机制参与 AF 的病理过程^[40],也可通过诱导单核细胞的趋化活性并诱导巨噬细胞白细胞介素 8 的表达促炎^[41],炎症反应可以调节钙稳态,同时改变心肌细胞的电活动、激活心脏纤维细胞进而促进心房纤维化,导致心脏发生电重塑和结构重塑^[42],以此来增加 AF 风险。由此可以推断术后心脏心肌细胞处于水肿期,当术前 Lp(a)水平较高,术后可能诱导炎症作用于心脏,增加术后复发率。在本研究中显示术前 Lp(a)高水平是射频消融术后复发的独立预测指标之一,可作为心房颤动射频消融术后复发的潜在预测标志物,术前 Lp(a)的监测有助于 AF 术后的管理,可能为降低心房颤动消融术后复发提供新的方向。

综上,基于房颤类型、LAD、高血压、亚临床甲状腺功能异常及 Lp(a)构建的列线图模型具有良好的辨别性和准确性,对 RFA 后 1 年的房颤复发具有一定的预测价值,有助于临床医生制定个体化患者的复发风险评估。

参考文献

[1] Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 147(8): e93-e621.

[2] Schnabel RB, Yin X, Gona P, *et al.* 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. *Lancet*, 2015, 386(9989): 154-162.

[3] Williams BA, Chamberlain AM, Blankenship JC, *et al.* Trends in atrial fibrillation incidence rates within an integrated health care delivery system, 2006 to 2018[J]. *JAMA Network Open*, 2020, 3(8): e2014874.

[4] Magnussen C, Ojeda FM, Schnabel RB. Response by magnussen et al to letter regarding article, "sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarCaRE consortium (biomarker for cardiovascular risk assessment in Europe)"[J]. *Circulation*, 2018, 137(19): 2087-2088.

[5] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, *et al.* Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019; update from the GBD 2019 study[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 76(25): 2982-3021.

[6] Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *European Heart Journal*, 2024, 45(36): 3314-3414.

[7] Gunawardene MA, Willems S. Atrial fibrillation progression and the importance of early treatment for improving clinical outcomes[J]. *Europace*, 2022, 24(Suppl 2): i22-i28.

[8] Chung MK, Refaat M, Shen WK, *et al.* Atrial fibrillation JACC council perspectives[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 75(14): 1689-1713.

[9] Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, *et al.* Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384(4): 316-324.

[10] Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, *et al.* Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2021, 23(7): 1033-1041.

[11] Parameswaran R, Al-Kaisey AM, Kalman JM. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and evolving technologies[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2021, 18(3): 210-225.

[12] Lip GYH, 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] Ma C, Wu S, Liu S, *et al.* Chinese guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation[J]. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2024, 47(6): 714-770.

[14] Verma A, Jiang CY, Betts TR, *et al.* Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(19): 1812-1822.

[15] Yu HT, Kim IS, Kim TH, *et al.* Persistent atrial fibrillation over 3 years is associated with higher recurrence after catheter ablation [J]. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2020, 31(2): 457-464.

[16] Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, *et al.* Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation[J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(5): 679-685.

- [17] 叶浩楠,任明. 心房颤动射频消融术后复发的危险因素[J]. 国际心血管病杂志,2024,51(5):274—277.
- [18] Chew DS,Black-Maier E,Loring Z,*et al.* Diagnosis-to-ablation time and recurrence of atrial fibrillation following catheter ablation:a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*, 2020,13(4):e008128.
- [19] Blum S,Aeschbacher S,Meyre P,*et al.* Incidence and predictors of atrial fibrillation progression[J]. *Journal of the American Heart Association*,2019,8(20):e012554.
- [20] Schotten U,Verheule S,Kirchhof P,*et al.* Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation:a translational appraisal[J]. *Physiological Reviews*,2011,91(1):265—325.
- [21] Goette A,Kalman JM,Aguinaga L,*et al.* EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies:Definition, characterization,and clinical implication[J]. *Heart Rhythm*,2017,14(1):e3—e40.
- [22] Pallisgaard JL,Gislason GH,Hansen J,*et al.* Temporal trends in atrial fibrillation recurrence rates after ablation between 2005 and 2014:a nationwide Danish cohort study[J]. *European Heart Journal*,2018,39(6):442—449.
- [23] Khaykin Y,Oosthuizen R,Zarnett L,*et al.* Clinical predictors of arrhythmia recurrences following pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation:predicting arrhythmia recurrence post-PVAI[J]. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2011,22(11):1206—1214.
- [24] Santoro F,Di Biase L,Trivedi C,*et al.* Impact of uncontrolled hypertension on atrial fibrillation ablation outcome[J]. *JACC Clinical Electrophysiology*,2015,1(3):164—173.
- [25] Kim D,Yang PS,Kim TH,*et al.* Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation[J]. *Journal of the American College of Cardiology*,2018,72(11):1233—1245.
- [26] Hindricks G,Potpara T,Dagres N,*et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS):The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. *European Heart Journal*,2021,42(5):373—498.
- [27] Tribulova N,Knezl V,Shainberg A,*et al.* Thyroid hormones and cardiac arrhythmias[J]. *Vascular Pharmacology*,2010,52(3—4):102—112.
- [28] Alonso H,Fernández-Ruocco J,Gallego M,*et al.* Thyroid stimulating hormone directly modulates cardiac electrical activity[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*,2015,89(Pt B):280—286.
- [29] Morishima I,Okumura K,Morita Y,*et al.* High-normal thyroid-stimulating hormone shows a potential causal association with arrhythmia recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2018,7(19):e02707.
- [30] Li RB,Yang XH,Zhang JD,*et al.* The association between subclinical thyroid dysfunction and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*,2022,9:902411.
- [31] Li G,Zhao Y,Peng Z,*et al.* Risk factors for the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation:a meta-analysis[J]. *The Egyptian Heart Journal*,2025,77(1):9.
- [32] Liu Z,Mei X,Jiang H,*et al.* Left atrial appendage volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation:a meta-analysis[J]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*,2023,120(3):e20220471.
- [33] Krezowski JT,Wilson BD,McGann CJ,*et al.* Changes in left ventricular filling parameters following catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*,2016,47(1):83—89.
- [34] Satoh T,Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation[J]. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*,1996,7(9):833—842.
- [35] Miksenas H,Januzzi JL Jr,Natarajan P. Lipoprotein(a) and cardiovascular diseases[J]. *Jama*,2021,326(4):352.
- [36] Awad K,Kamel M,Mahmoud AK,*et al.* Elevated lipoprotein(a) levels linked to new-onset atrial fibrillation:insights from a retrospective cohort study[J]. *European Journal of Preventive Cardiology*,2025,32(9):769—777.
- [37] Mohammadi-Shemirani P,Chong M,Narula S,*et al.* Elevated lipoprotein(a) and risk of atrial fibrillation:an observational and mendelian randomization study[J]. *Journal of the American College of Cardiology*,2022,79(16):1579—1590.
- [38] Singh S,Baars DP,Desai R,*et al.* Association between lipoprotein(a) and risk of atrial fibrillation:a systematic review and meta-analysis of mendelian randomization studies[J]. *Current Problems in Cardiology*,2024,49(1):102024.
- [39] Jiang Q,Qin D,Yang L,*et al.* Causal effects of plasma lipids on the risk of atrial fibrillation:a multivariable mendelian randomization study[J]. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*,2021,31(5):1569—1578.
- [40] Boffa MB,Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease[J]. *Nature Reviews Cardiology*,2019,16(5):305—318.
- [41] Scipione CA,Sayegh SE,Romagnuolo R,*et al.* Mechanistic insights into Lp(a)-induced IL-8 expression:a role for oxidized phospholipid modification of apo(a)[J]. *Journal of Lipid Research*,2015,56(12):2273—2285.
- [42] Harada M,Nattel S. Implications of inflammation and fibrosis in atrial fibrillation pathophysiology[J]. *Cardiac Electrophysiology Clinics*,2021,13(1):25—35.

(收稿日期:2025—03—15

修回日期:2025—05—06)