

# 心房颤动患者卒中与出血风险评估研究新进展

赵理栋 洪江

200080 上海, 上海交通大学附属第一人民医院急诊科

通讯作者: 洪江, Email: jhong.pku@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.031

**【摘要】** 临床上,常需对心房颤动(房颤)患者进行抗凝治疗,从而避免脑卒中的发生。但如果抗凝过度,往往又会增加该类患者大出血的风险,从而引起严重的不良后果。目前,临床上常用的房颤患者卒中风险评估标准有 3 种,分别为 CHADS<sub>2</sub> 评分、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分和 ATRIA 评分。常用的房颤患者出血风险评估标准有 HAS-BLED 评分与 ORBIT 评分。随着生物标志物对房颤患者卒中与出血风险评估的作用越来越明确,最近又新提出一种以生物标志物为基础的 ABC(年龄、生物标志物、临床病史)出血风险评分。新的风险评估标准将在对房颤患者危险分层及个性化治疗方面取得重大进步。现对目前常用的几种房颤卒中与出血风险评估标准以及最近新的出血风险评估标准研究进展做一综述。

**【关键词】** 心房颤动; 卒中; 出血; 风险评估

**基金项目:** 国家自然科学基金(81570293)

## New research progress of risk evaluation scores of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation

Zhao Lidong, Hong Jiang

Department of Emergency, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Hong Jiang, Email: jhong.pku@163.com

心房颤动(房颤)是临床上常见的心律失常,其增加了患者血栓栓塞的危险,缺血性卒中是其主要危害之一<sup>[1]</sup>,因此,临床上需要根据卒中患者的风险评估给予常规口服抗凝药物治疗,以防止血栓栓子的形成,避免因心房血栓栓子脱落而引起各种临床事件的发生。但如果口服抗凝药物过量,则又会增加房颤患者大出血的风险。因此,能否在减少缺血性卒中风险与增加大出血风险之间保持最佳平衡是衡量房颤患者口服抗凝药物是否有利的最关键环节<sup>[2-3]</sup>。因此,对房颤患者卒中与出血风险进行合理评估具有极其重要的临床意义,可以指导临床医生进行合理抗凝治疗,从而降低房颤患者卒中及出血风险。目前,存在几个以临床指征为基础的评分标准和一个以生物标志物为基础的评分标准,用它们来评估房颤患者发生卒中的风险程度<sup>[2,4]</sup>。现对目前常用的几种房颤卒中与出血风险评估标准以及最近新的出血风险评估标准研究进展做一综述。

### 1 临床上常用的房颤患者卒中风险评估标准

**1.1 CHADS<sub>2</sub> 评分:** CHADS<sub>2</sub> 评分作为非瓣膜性房颤患者卒中风险评估方法,目前较为常用。根据充血性心力衰竭(心衰, 1 分)、高血压(1 分)、年龄 ≥ 75 岁(1 分)、糖尿病(1 分)和既往有卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)病史(2 分)来计算得分,总分值 0~6 分,0 分为低危,1 分为中危,≥2 分为高危。低危组口服阿司匹林或不予抗凝,倾向于不抗凝。中危组可以口服抗凝药或阿司匹林,倾向于抗凝。高危组需口服华法林进行抗凝治疗,预防卒中的发生。CHADS<sub>2</sub> 评分的提出,是以 20 世纪 90 年代几个评价华法林与阿司匹林疗效的临床试验为基础的,它是在抗凝起始阶段产生的。该评分的重要特点是找出高危患者,立即给予抗凝治疗。经过深入

的临床研究,发现越来越多房颤患者卒中的高危因素,如性别等。CHADS<sub>2</sub> 评分标准未纳入新发现的高危因素,这使其对卒中风险评估能力较低,尤其是对低危患者的评估能力较差。因此,2010 年欧洲心脏病学会(ESC)房颤治疗指南推荐使用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分。

**1.2 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分:** 在 CHADS<sub>2</sub> 评分基础上增加了血管疾病、年龄 65~74 岁和女性 3 个危险因素,各为 1 分,将年龄 ≥ 75 岁改为 2 分。总分值 0~9 分,其分值高低与抗凝或抗血小板治疗的对应关系与 CHADS<sub>2</sub> 评分类似。修改后的评分标准对低危患者的评估要优于 CHADS<sub>2</sub> 评分标准,它可以将 CHADS<sub>2</sub> 评分为 0 分的患者进一步分层,分辨出其中实际卒中发病风险还很高的患者,而两者对高危患者的评估区别不大。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分可以提高对真正低危患者的分辨能力,这也有利于防止对低危患者的过度抗凝治疗<sup>[5]</sup>。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分是抗凝治疗已达到一定水平的产物,但我国的抗凝现状处于初始阶段,仍多用华法林与阿司匹林预防血栓形成,并且不太理想<sup>[6-7]</sup>,再加上 CHADS<sub>2</sub> 评分本身所具有的简便性,CHADS<sub>2</sub> 评分更适合在我国应用。但两者不是相互独立的,可以相辅相成,需个性化使用。

**1.3 ATRIA 评分:** ATRIA 评分是一种比较新的卒中风险评估标准,其评分标准见表 1。ATRIA 评分与 CHADS<sub>2</sub> 评分、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分有明显不同,它增加了肾功能不全指标,扩大了年龄的范围,增加了权重,同时纳入了年龄与卒中病史的相互作用。年龄与卒中病史是最重要的危险因素,ATRIA 评分考虑到了两者的相互作用,并且扩大了年龄分层,按是否有卒中病史进行加权。临床研究表明,相比 CHADS<sub>2</sub> 评分与 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分,ATRIA 评分提高了风

险预测能力,可以识别出更多抗凝治疗无获益的低危患者,减少房颤卒中低危患者过度使用抗凝治疗<sup>[8]</sup>。但 ATRIA 评分较为复杂,不如上述两种评估标准应用简便,可能会限制其使用。

表 1 ATRIA 评分标准

危险因素	无卒中病史的分值(分)	有卒中病史的分值(分)
年龄		
≥85 岁	6	9
75~84 岁	5	7
65~74 岁	3	7
<65 岁	0	8
女性	1	1
糖尿病	1	1
充血性心衰	1	1
高血压	1	1
蛋白尿	1	1
eGFR<45 或终末期肾病	1	1

注:eGFR 为肾小球滤过率估算值

2 临床上常用的房颤患者出血风险评估标准

房颤患者在接受抗凝治疗预防脑卒中之前,还要对其进行出血风险评估,防止大出血事件的发生,以期获得抗凝效益的最大化。下面介绍两种目前比较常用的出血风险评估标准。

**2.1 HAS-BLED 评分:** HAS-BLED 评分内容包括高血压为 1 分,肝、肾功能异常各为 1 分,脑卒中为 1 分,出血或易出血为 1 分,国际标准化比值(INR)波动为 1 分,年龄>65 岁为 1 分,药物或嗜酒各 1 分,该评分标准的最大得分为 9 分,0~2 分属于出血低风险组,评分≥3 分时,提示患者出血风险增高。Pisters 等<sup>[9]</sup>提出的 HAS-BLED 评分系统被认为是最为简便可靠的方案,并首次被纳入 ESC 2010 房颤指南。出血与血栓形成具有很多相同的危险因素,出血风险增高的患者发生血栓栓塞事件的可能性也比较大,该类患者抗凝治疗的净效益可能也较好,因此, HAS-BLED 评分高危不是抗凝的禁忌证。

**2.2 ORBIT 评分:** ORBIT 是一种比较新的出血风险评估,其评分内容包括高龄(>75 岁)为 1 分,血红蛋白(Hb)下降为 2 分,血细胞比容(HCT)降低或既往贫血 2 分,肾功能不全 1 分,抗血小板治疗 1 分,分为 3 组,低危 0~2 分,中危 3 分,高危>4 分。ORBIT 评分在低危人群中优于 HAS-BLED 评分,在高危人群中优于 ATRIA 评分。ORBIT 评分标准中已纳入 Hb 等生物标志物,比之前的评估系统更加准确、客观,具有较为广阔的应用前景<sup>[10]</sup>。但针对其中的抗血小板治疗来说,药物种类会随着时间的推移而改变,不能作为评估患者长期风险的可靠指标,因此该评分标准也有自己的局限性。

3 生物标志物对房颤患者卒中与出血风险评估的作用

目前临床上常用的房颤患者卒中与出血风险评估标准大都是以风险因子为基础的,这样会使评估效果迟滞,病情恶化难以逆转,同时也难以量化临床风险因子,缺乏精准性

和客观性,不能很好地动态监测房颤患者卒中与出血风险大小。

近年来,研究证明,几种生物标志物可以用来提示口服抗凝药物对引起房颤患者大出血风险的影响,包括生长分化因子-15(GDF-15)、高灵敏度心肌肌钙蛋白(hs-cTn)、抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C、Hb,其中 GDF-15 提示氧化应激反应,hs-cTn 提示心肌损伤,抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 的测定则提示肾功能变化,Hb 含量则提示贫血情况<sup>[11-17]</sup>。虽然 C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体、白细胞介素-6(IL-6)也与出血风险相关,如 CRP 可直接激活内皮细胞中核转录因子-κB(NF-κB)信号转导通路,导致内皮功能失调,进而损伤血管<sup>[18]</sup>,但由于这些细胞因子非特异性及个体之间的巨大差异性使其不能作为提示房颤患者出血风险的独立生物标志物<sup>[19-21]</sup>。

GDF-15 浓度升高强烈提示大出血事件发生的可能。GDF-15 可提示细胞老化、细胞生长、氧化应激及炎症反应,在肾功能紊乱、充血性心力衰竭和贫血时 GDF-15 浓度也会升高。研究表明,即使在急性冠脉综合征(ACS)后,GDF-15 仍是房颤大出血的独立危险因素<sup>[17]</sup>。GDF-15 与出血有关,可能是因为组织老化,总体脆弱及抗血栓治疗混合因素作用的结果。与其他临床和生化危险因子相比,GDF-15 浓度与房颤患者卒中风险不具有独立相关性<sup>[17]</sup>。类似地,低 Hb 或低细胞容积的贫血与卒中风险无关,但均为提示出血风险的重要危险因素<sup>[10]</sup>。表明亚临床心肌细胞损伤和心血管功能紊乱的生物标志物(肌钙蛋白),以及提示肾功能紊乱的生物标志物(抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C)两者均可作为预测出血风险的重要因素<sup>[22]</sup>。

如果将有重要预测意义的生物标志物纳入现有评分体系中,将会更好地评估房颤患者卒中与出血风险。一系列可能会提示组织损伤、器官功能紊乱以及暂时未发作疾病的危险因素可能会提高预测口服抗凝药物治疗所致出血风险的效果。获得更多的提示出血风险和卒中风险的独立危险因素,将会帮助房颤患者抗凝治疗做出合理决策。

4 房颤患者新出血风险评估的研究

最近,瑞典乌普萨拉大学一项临床研究提出了一种新的房颤患者出血风险评估评分:以生物标志物为基础的 ABC(年龄、生物标志物、临床病史)出血风险评估<sup>[22]</sup>。新的风险评估标准将对房颤患者危险分层及个性化治疗方面取得重大进步。该研究将 GDF-15、hs-cTn、抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C、Hb 或 HCT 与临床危险因素及卒中生物标志物 N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)<sup>[4, 23]</sup>结合起来,从而建立了一种新的房颤患者出血风险评估:以生物标志物为基础的 ABC 出血风险评估(指年龄、生物标志物、临床病史)。该研究中,患者口服法华林或阿哌沙班降低卒中和血栓栓塞事件的风险,被称为 ARISTOTLE 组。在 ARISTOTLE 组患者中,经过临床研究,得出了新的 ABC 出血风险评估。18 201 例患者口服达比加群或华法林长期抗凝治疗,被称为 RE-LY 组<sup>[24-27]</sup>,用新得出的 ABC 出血风险评估 RE-LY 组患者的出血风险,证实了 ABC 出血风险评估的优越性;并比

较了 ABC 评分与 HAS-BLED 和 ORBIT 评分对出血的预测价值<sup>[10,28]</sup>。

用 Harrell 的 C-指数、Kaplan-Meier 曲线、危险比来评估各种预定义风险分类。以决策曲线分析评估临床应用和效益<sup>[29]</sup>,通过比较 1 年内事件发生率与最终模型预测事件发生率来进行校准。结果显示 ARISTOTLE 组与 RE-LY 组血中各种生物标志物水平差异无统计学意义。通过对 ARISTOTLE 起源组 25 150 例·年的随访以及 662 件大出血事件的分析得出了新的以生物标志物为基础的 ABC 出血风险评分。研究表明,最强的预测因子分别是 GDF-15、Hb、hs-cTnT、年龄以及出血史。由这 5 个最强预测因子组成的最终模型与所有预测因子组成的模型相似度达 91.3%<sup>[22]</sup>。

ABC 出血风险评分的 C 指数为 0.68 [95% 可信区间 (95%CI) 为 0.66~0.70], HAS-BLED 出血风险评分的 C 指数为 0.61 (95%CI 为 0.59~0.63), ORBIT 出血风险评分的 C 指数为 0.65 (95%CI 为 0.62~0.67), C 指数越高说明预测能力越强。在多个亚组之中,如无出血史患者组、口服抗血小板药物或非甾体类抗炎药 (NSAID) 药物治疗组、口服华法林组, ABC 出血风险评分的 C 指数均高于其他两种评分。因此,无论患者口服华法林或阿哌沙班, ABC 出血风险评分均能取得较好的预测效果。

研究人员通过 RE-LY 验证组 16 212 例·年的随访以及 463 件大出血事件对 ABC 出血风险评分进行验证。ABC 出血风险评分的 C 指数为 0.71, 95%CI 为 0.68~0.73。HAS-BLED 出血风险评分的 C 指数为 0.62, 95%CI 为 0.59~0.64。ORBIT 出血风险评分的 C 指数为 0.68, 95%CI 为 0.65~0.70。ABC 出血风险评分 C 指数仍高于其他两个评分,在不同亚组之间也高于其他两个评分。在预测颅内出血方面, ABC 出血风险评分也优于 HAS-BLED、ORBIT 评分,其中 ABC 出血风险评分的 C 指数为 0.66, 95%CI 为 0.62~0.69, HAS-BLED、ORBIT 评分的 C 指数分别为 0.58、0.60, 95%CI 分别为 0.54~0.61 和 0.56~0.64<sup>[22]</sup>。

ABC 出血风险评分在危险分层范围上与另外两个评分标准有很大改善,它能纳入由 HAS-BLED 评分为 0~1 分、ORBIT 0~2 分的患者。

无论颅内出血还是其他大出血, ABC 出血风险评分均优于 ORBIT 评分。两种评分标准的不同之处主要体现在: ABC 出血风险评分增加了 hs-cTn, 同时以 GDF-15 替代了 eGFR。与 ORBIT 出血风险评分相比,抗血小板治疗不再是 ABC 出血风险评分的标准,因为治疗药物种类会随着时间的推移而改变,不能成为评估患者长期风险的可靠指标。但 ABC 出血风险评分无论对口服抗血小板药物患者还是服用其他抗凝药物的患者都能取得一样好的预测效果。对房颤患者预防卒中的治疗有多种方案,这些均会有不同程度增加缺血性卒中以及出血的风险,在这种情况下, ABC 出血风险评分的出现会帮助临床医生进行决策和选择个性化抗凝治疗方案。

在这些接受抗凝治疗的房颤患者中,预测大出血最强因素包括反映贫血、心血管疾病以及肾功能下降的生物

标志物、高龄和临床病史(如出血史)。将新的 ABC 出血风险评分与 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分和 ATRIA 评分进行比较,结果表明,新的 ABC 评分预测患者出血的能力优于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分及 ATRIA 评分<sup>[30-31]</sup>。

## 5 总结与展望

包含了生物标志物的预测模型减弱了许多临床因素预测出血风险的重要性。因此,几个以前曾使用的临床因素,如糖尿病、卒中史等在新的出血风险预测模型中因为有些生物标志物的出现而显得不太重要了<sup>[16]</sup>。关于预防房颤患者卒中发生的目前可替代性方案有几种,对缺血性卒中和颅内出血的影响各不相同。因此,为了使每例房颤患者均取得最好的抗凝效果,需要一种支持决策的模型用来评估抗凝效果是否恰到好处<sup>[18,32]</sup>。以生物标志物为基础的 ABC 风险评分模型比其他仅依靠临床数据和常规实验室检测结果的模型更加可靠、有意义。将生物标志物作为 ABC 出血风险评分的一部分,可以动态监测出血风险,通过调整治疗方案,使风险-效益比达到最佳,从而获得更好的治疗效果<sup>[33-34]</sup>。

尽管这种新的评分标准的实际临床效果有待进一步观察,但以生物标志物和临床信息为基础的 ABC 出血风险评分将会为房颤患者预防卒中的精准医学提供巨大帮助。目前,通过应用列线图或在线的风险分层,评分标准能立即运用到临床。他不仅使用方便,而且也可以和其他评分标准联合使用以提高预测准确性。我们也希望更多有重要预测意义的生物标志物纳入现有的各个评分体系中,使房颤卒中与出血风险评估获得更好的效果。

## 参考文献

- [1] 詹红, Tse HF, 曹品茗, 等. 心房颤动对慢性心力衰竭伴左室射血分数  $\geq 0.50$  患者预后的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20(4): 200-203.
- [2] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2010, 31(19): 2369-2429.
- [3] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. Circulation, 2014, 130(23): 2071-2104.
- [4] 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(20): 1582-1590.
- [5] Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study [J]. BMJ, 2011, 342: d124.
- [6] 韩振祥, 马桂英, 马春梅, 潘生丁联合阿司匹林预防慢性心房颤动血栓栓塞 102 例[J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19(4): 250.
- [7] 何洪月, 胡亚民, 岳宁, 等. 慢性心房颤动应用华法林抗凝治疗的现状分析[J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17(7): 402.
- [8] van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, et al. Comparative performance of ATRIA, CHADS<sub>2</sub>, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: results from a national primary care database [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(17): 1851-1859.
- [9] Pisters R, Lane DA, 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.
- [10] O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding

- score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(46): 3258-3264.
- [ 11 ] Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis [J]. *Circulation*, 2014, 129(9): 961-970.
- [ 12 ] Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, et al. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial [J]. *Circulation*, 2014, 129(6): 625-634.
- [ 13 ] Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(1): 52-61.
- [ 14 ] Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(22): 2821-2830.
- [ 15 ] Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(20): 2141-2147.
- [ 16 ] Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial [J]. *Circulation*, 2014, 130(21): 1847-1858.
- [ 17 ] Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(20): 1475-1480.
- [ 18 ] 张彬, 胡浩. 进展性卒中研究现状分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(4): 255-256.
- [ 19 ] Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation [J]. *Am Heart J*, 2015, 170(6): 1151-1160.
- [ 20 ] Christersson C, Wallentin L, Andersson U, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation—observations from the ARISTOTLE trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(9): 1401-1412.
- [ 21 ] Hijazi Z, Aulin J, Andersson U, et al. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation [J]. *Heart*, 2016, 102(7): 508-517.
- [ 22 ] 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(10035): 2302-2311.
- [ 23 ] Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(22): 2274-2284.
- [ 24 ] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [ 25 ] Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(5): 805-810, 810.e1-2.
- [ 26 ] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [ 27 ] Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale [J]. *Am Heart J*, 2010, 159(3): 331-339.
- [ 28 ] Pisters R, Lane DA, 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.
- [ 29 ] Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, et al. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2008, 8: 53.
- [ 30 ] Hankey GJ. The ABC-stroke risk score was superior to the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score for predicting stroke in atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(12): JC69.
- [ 31 ] Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, et al. Performance and validation of a novel biomarker-based stroke risk score for atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2016, 134(22): 1697-1707.
- [ 32 ] Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference [J]. *Europace*, 2013, 15(11): 1540-1556.
- [ 33 ] Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Importance of persistent elevation of cardiac biomarkers in atrial fibrillation: a RE-LY substudy [J]. *Heart*, 2014, 100(15): 1193-1200.
- [ 34 ] Eckman MH, Singer DE, Rosand J, et al. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011, 4(1): 14-21.

(收稿日期: 2017-03-01)

(上接第 176 页)

- [ 10 ] Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CATM) scores [J]. *BMC Pulm Med*, 2011, 11: 42.
- [ 11 ] Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study [J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(1): 29-35.
- [ 12 ] Jones P, Lareau S, Mahler DA. Measuring the effects of COPD on the patient [J]. *Respir Med*, 2005, 99 Suppl B: S11-18.
- [ 13 ] Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(5): 680-685.
- [ 14 ] Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(4): 544-549.
- [ 15 ] Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis [J]. *Thorax*, 2003, 58(7): 589-593.
- [ 16 ] 李建生, 王明航. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的临床意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2007, 19(9): 572-573.
- [ 17 ] Dodd JW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study [J]. *Thorax*, 2011, 66(5): 425-429.
- [ 18 ] 杨航, 周敏, 陈静瑜, 等. 肺移植受者的选择 [J]. *实用器官移植电子杂志*, 2016, 4(5): 296-301.
- [ 19 ] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏藩. 慢性阻塞性肺疾病评估测试中文版临床应用意义的评价 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(4): 256-258.
- [ 20 ] Chai JJ, Liu T, Cai BQ. Evaluation of clinical significance of chronic obstructive pulmonary disease assessment test [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2011, 34(4): 256-258.
- [ 21 ] 柳涛, 蔡柏藩. 一种新型的生活质量评估问卷: 慢性阻塞性肺疾病评估测试 [J]. *中国医学科学院学报*, 2010, 32(2): 234-238.

(收稿日期: 2016-11-18)