

老年慢性阻塞性肺疾病患者并发心房颤动的危险因素分析及列线图模型构建

薛晓霞¹, 刘璐², 宫婷²

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²中国人民解放军海军第九七一医院, 山东 青岛

Email: 18991570774@163.com

收稿日期: 2021年2月25日; 录用日期: 2021年3月12日; 发布日期: 2021年3月31日

摘要

目的: 探讨老年慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)患者并发心房颤动(Atrial Fibrillation, AF)的独立危险因素, 并初步建立老年COPD患者并发AF的列线图风险预测模型。**方法:** 回顾性收集2016年至2020年于某三甲医院住院治疗的老年COPD患者病例资料531例, 根据是否发生AF分为COPD并发AF病例组81例和对照患者450例。对两组患者的年龄、性别、吸烟、饮酒等一般情况, 高血压病、冠心病、心力衰竭、糖尿病、急性呼吸衰竭、肺部感染、脑卒中、急性心肌梗死、消化道出血以及肾功能不全等合并疾病情况进行统计分析, 并使用R语言开发构建列线图预测模型, 根据曲线下面积(Area Under Curve, AUC)和Hosmer-Lemeshow (H-L)检验验证模型准确性。结果: 两组患者的吸烟、饮酒情况, 心力衰竭、糖尿病、急性呼吸衰竭、肺部感染、脑卒中、急性心肌梗死等合并疾病差异有统计学意义($P < 0.05$); 多因素Logistic回归结果示: 心力衰竭(OR = 1.706)、糖尿病(OR = 1.730)、急性呼吸衰竭(OR = 3.408)、肺部感染(OR = 2.859)、脑卒中(OR = 1.662)、急性心肌梗死(OR = 1.204)是老年COPD患者并发AF的独立危险因素。使用R语言开发列线图模型, 受试者工作特征曲线下面积AUC为0.809, H-L检验 $P = 0.35$ ($P > 0.05$), 发现该模型的区分度和校准度均较好。结论: 心力衰竭、糖尿病、急性呼吸衰竭、肺部感染、脑卒中、急性心肌梗死等合并疾病是老年COPD患者并发AF的独立危险因素。本研究中列线图模型准确度较好, 在临床工作中可提供一定的参考。

关键词

老年人, 慢性阻塞性肺疾病, 心房颤动, 危险因素, 列线图

Analysis of Risk Factors of Atrial Fibrillation in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Nomogram Model Construction

Xiaoxia Xue¹, Lu Liu², Ting Gong²

¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²No.971 Hospital of People's Liberation Army Navy, Qingdao Shandong

Email: 18991570774@163.com

Received: Feb. 25th, 2021; accepted: Mar. 12th, 2021; published: Mar. 31st, 2021

Abstract

Objective: To investigate the independent risk factors of Atrial Fibrillation (AF) in elderly patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), and to establish a nomogram risk prediction model for AF in elderly patients with COPD. **Methods:** A total of 531 elderly patients with COPD hospitalized in a tertiary hospital from 2016 to 2020 were retrospectively collected. According to the occurrence of AF, they were divided into COPD complicated with AF case group (81 cases) and control group (450 cases). The age, gender, smoking, drinking and other general conditions of the two groups, hypertension, coronary heart disease, heart failure, diabetes, acute respiratory failure, pulmonary infection, stroke, acute myocardial infarction, gastrointestinal bleeding and renal insufficiency were statistically analyzed, and the nomogram prediction model was developed by R language. Area Under Curve (AUC) and Hosmer-Lemeshow (H-L) were used to test the accuracy of the model. **Results:** There were significant differences in smoking, drinking, heart failure, diabetes, acute respiratory failure, pulmonary infection, stroke, acute myocardial infarction and other comorbid diseases between the two groups ($P < 0.05$); multivariate logistic regression results showed that: heart failure (OR = 1.706), diabetes (OR = 1.730), acute respiratory failure (OR = 3.408), pulmonary infection (OR = 2.859), heart failure (OR = 1.706), diabetes (OR = 1.730), acute respiratory failure (OR = 3.408), pulmonary infection (OR = 2.859), stroke (OR = 1.662) and acute myocardial infarction (OR = 1.204) were independent risk factors for AF in elderly COPD patients. R language was used to develop the nomogram model. The AUC of the area under the curve was 0.809, and the H-L test was $P = 0.35$ ($P > 0.05$). **Conclusion:** Heart failure, diabetes, acute respiratory failure, pulmonary infection, stroke and acute myocardial infarction are independent risk factors of AF in elderly COPD patients. In this study, the accuracy of nomogram model is good, which can provide some reference in clinical work.

Keywords

The Elderly, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Atrial Fibrillation, Risk Factors, Nomogram

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

心房颤动(Atrial Fibrillation, AF)是一种常见的心律失常,发生风险会随着年龄的增长而增加,从50~59岁时的1.5%增加到80~89岁时的23.5% [1] [2]。AF是COPD等多种慢性疾病最常见的心律失常[3]。COPD在全球发病率和死亡率中排在第四位[4],预计到2030年将排在第三位[5]。老年COPD患者并发AF的发病率与死亡率均较高[6]。Méndez-Bailón等人研究发现,COPD合并AF患者的院内死亡率为2.9%,而

非 COPD 相关 AF 患者的院内死亡率为 2.2% [7]。Konecny 等人研究表明, 重度 COPD 患者的房颤发病率比非 COPD 患者高约 4 倍[8]。随着我国乃至世界人口老龄化的逐步加重, AF 的发病率及医疗负担越来越重[9]。老年 COPD 患者并发 AF 时, 预后较差, 临床治疗更加复杂, 死亡率明显升高, 尽管如此, 临床中老年 COPD 患者的 AF 管理往往不被重视。本研究旨在探讨老年 COPD 患者并发 AF 的危险因素并初步构建列线图预测模型, 以期对老年 COPD 患者预防 AF 的发生提供一定的参考。

2. 对象与方法

2.1. 对象

采用回顾性研究方法并获得医院伦理委员会批准, 收集 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日于某三甲医院住院治疗的老年患者, 纳入标准: ① 年龄 ≥ 65 岁; ② 符合 COPD 诊断标准者[10]; ③ 病历资料完整者且知情同意者。排除标准为: ① AF 病史在 COPD 确诊之前发生者; ② 严重心脏瓣膜疾病者、甲状腺功能亢进者、心律不齐及心脏起搏器植入者; ③ 病历资料缺失、不完整者; ④ 不知情同意者。

2.2. 统计学方法

应用 Excel 2016 建立数据库, 定量资料符合正态分布的数据采用 t 检验, 以均数 \pm 标准差进行统计描述; 对不服从正态分布的数据进行非参数检验(Mann-Whitney U 检验), 以中位数和四分位数 M (P25, P75) 进行统计描述。所有计数资料采用 χ^2 检验, 以构成比或率(%)进行描述, 行单因素及多因素 Logistic 多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。将多因素 Logistic 回归分析中筛选出的独立危险因素使用 R 语言开发构建列线图风险预测模型, 并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线, 根据曲线下面积(area under curve, AUC)及 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验来验证列线图模型的区分度和校准度。

3. 结果

3.1. 两组患者的临床资料比较

本研究共纳入 531 例老年 COPD 患者, 根据是否发生 AF, 分为 COPD 并发 AF 病例组($n = 81$)和对照组($n = 450$)。两组患者的吸烟、饮酒情况, 心力衰竭、糖尿病、急性呼吸衰竭、肺部感染、脑卒中、急性心肌梗死等合并疾病差异有统计学意义($P < 0.05$); 年龄、性别、高血压病、冠心病、消化道出血及肾功能不全等合并疾病差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 1)。

Table 1. Comparison of general clinical data between the two groups

表 1. 两组患者一般临床资料比较

因素	对照组($n = 450$ 例)	病例组($n = 81$ 例)	t/χ^2	P
年龄(岁)	77.07 \pm 7.80	77.96 \pm 8.27	0.11	0.347
性别			0.18	0.148
女性	200 (44.44%)	29 (35.80%)		
男性	250 (55.56%)	52 (64.20%)		
吸烟			0.31	0.008
否	332 (73.78%)	48 (59.26%)		
是	118 (26.22%)	33 (40.74%)		

Continued

饮酒			0.29	0.011
否	362 (80.44%)	55 (67.90%)		
是	88 (19.56%)	26 (32.10%)		
高血压病			0.2	0.097
无	234 (52.00%)	34 (41.98%)		
有	216 (48.00%)	47 (58.02%)		
冠心病			0.13	0.291
无	278 (61.78%)	45 (55.56%)		
有	172 (38.22%)	36 (44.44%)		
心力衰竭			0.57	<0.01
无	332 (73.78%)	38 (46.91%)		
有	118 (26.22%)	43 (53.09%)		
糖尿病			0.12	0.036
无	395 (87.78%)	74 (91.36%)		
有	55 (12.22%)	7 (8.64%)		
急性呼吸衰竭			0.23	0.027
无	435 (96.67%)	74 (91.36%)		
有	15 (3.33%)	7 (8.64%)		
肺部感染			0.97	<0.01
无	418 (92.89%)	44 (54.32%)		
有	32 (7.11%)	37 (45.68%)		
消化道出血			0.08	0.501
无	406 (90.22%)	75 (92.59%)		
有	44 (9.78%)	6 (7.41%)		
脑卒中			0.71	<0.01
无	322 (71.56%)	31 (38.27%)		
有	128 (28.44%)	50 (61.73%)		
急性心肌梗死			0.23	0.014
无	417 (92.67%)	79 (97.53%)		
有	33 (7.33%)	2 (2.47%)		
肾功能不全			0.08	0.559
无	433 (96.22%)	79 (97.53%)		
有	17 (3.78%)	2 (2.47%)		

3.2. 独立危险因素筛选

结合单因素分析结果, 将差异有统计学意义($P < 0.05$)的变量纳入多因素 Logistic 回归分析中, 得出心力衰竭、糖尿病、急性呼吸衰竭、肺部感染、脑卒中、急性心肌梗死等合并疾病是老年 COPD 患者并

发 AF 的独立危险因素(表 2)。

Table 2. Multivariate Logistic regression analysis of AF in elderly COPD patients
表 2. 老年 COPD 患者并发 AF 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	OR	95%CI	P 值
心力衰竭	0.5343	1.7062	1.0241~2.8425	0.0402
糖尿病	0.3135	1.7309	1.3097~2.7251	0.0474
急性呼吸衰竭	1.2262	3.4082	1.4281~8.1342	0.0057
肺部感染	1.0506	2.8594	1.5984~5.115	0.0004
脑卒中	0.5081	1.6621	0.9266~2.9814	0.0483
急性心肌梗死	1.588	1.2043	1.0395~2.0573	0.0483

3.3. 列线图预测模型的构建与验证

基于本研究中多因素 Logistic 回归分析筛选出的独立危险因素结果,使用 R 语言软件开发老年 COPD 患者并发 AF 的列线图风险预测模型,结果发现各危险因素在列线图模型中分值为:心力衰竭 45 分、糖尿病 20 分、急性呼吸衰竭 80 分、肺部感染 45 分、脑卒中 100 分、急性心肌梗死 85 分(图 1)。

通过绘制 ROC 曲线,计算 AUC 值,进一步检验该列线图模型的区分度,结果发现 AUC = 0.807 (95%CI = 0.752~0.865),灵敏度为 0.667,特异度为 0.827,提示该风险预测模型具有良好的区分度。Hosmer-Lemeshow 检验结果显示: $P = 0.35$ ($P > 0.05$),说明该列线图风险预测模型校准度较好(图 2)。

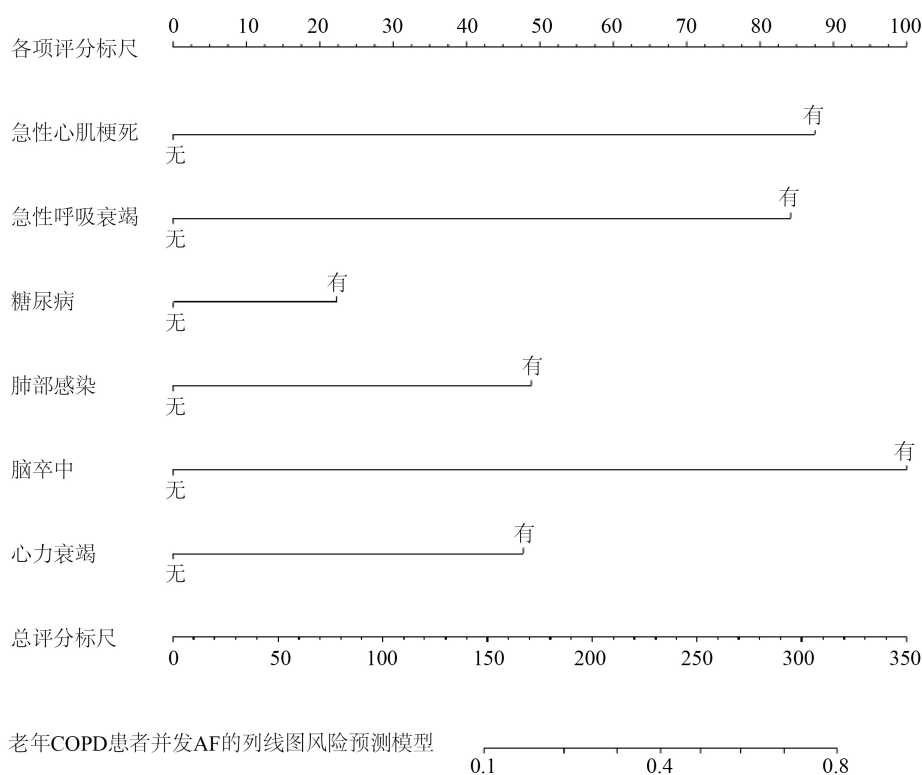


Figure 1. Nomogram prediction model of AF in elderly COPD patients
图 1. 老年 COPD 患者并发 AF 的列线图预测模型

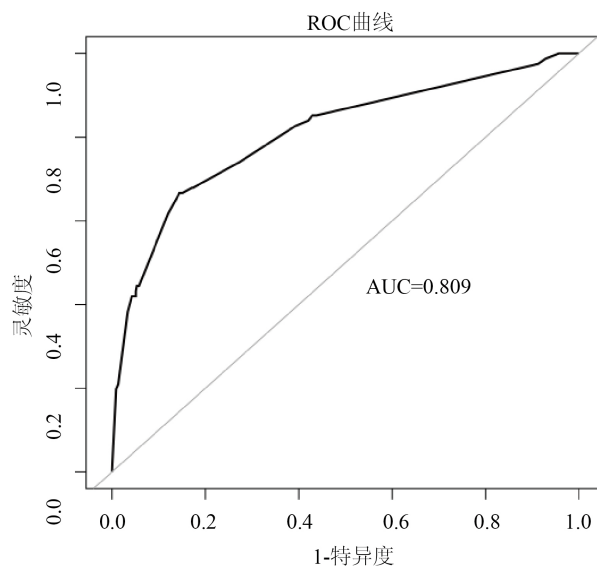


Figure 2. The ROC of elderly COPD patients complicated with AF

图 2. 老年 COPD 患者并发 AF 的受试者工作特征曲线

4. 讨论

本研究共纳入 531 例患者，其中老年 COPD 患者并发 AF 者达 15.25%。本研究结果发现心力衰竭和急性心肌梗死是老年 COPD 患者并发 AF 的独立危险因素，心力衰竭在列线图预测模型中可增加 45 分的影响权重，急性心肌梗死可增加 85 分的影响权重。Sidney 等人研究报道，COPD 与心血管事件风险独立相关[11]。COPD 患者合并心力衰竭时，可诱发缺氧、高碳酸血症和电解质紊乱，加重心脏负担，进一步恶化心血管事件，更易诱发 AF [12]。Andreas 等人研究报道，COPD 相关的肺部炎症，会诱发心律异常及心血管事件发生[13]。有研究表明，COPD 患者合并心肌梗死等器质性心脏疾病会导致 AF 的发生[6]。COPD 与心血管疾病相互影响，COPD 患者合并心血管相关疾病和新发房颤之间可能存在关联，在临床工作中需密切关注。

研究报道，COPD 患者并发 AF 与肺炎、急性呼吸衰竭有关[6]。Ganga 等人[14]研究发现，在动物模型中，链球菌引起的肺炎已显示可引起心肌微脓肿，可发展为易于发生心律不齐的纤维化病变，这可能解释了 COPD 患者并发肺部感染、急性呼吸衰竭时易引起 AF 的机制。Buch 等人研究表明，COPD 患者肺功能下降与 AF 发生风险增加相关[15]。本研究结果显示，在预测老年 COPD 患者并发 AF 的列线图预测模型中，急性呼吸衰竭分值为 80 分，肺部感染所占分值为 45 分，与目前的研究结果一致。老年 COPD 患者肺部疾病加重与合并心血管疾病均可诱发 AF，提示我们在关注患者肺部疾病时，应积极控制感染、改善肺功能，关注患者心律及心血管疾病情况，预防 AF 的发生。

亚洲一项前瞻性研究表明，COPD 患者合并脑卒中(缺血性或出血性)时 AF 的发病率明显高于无 COPD 的脑卒中患者[16]。日本一项研究报道，脑卒中是 AF 发生的独立危险因素[17]。本研究结果发现脑卒中是老年 COPD 患者并发 AF 的独立危险因素，在列线图预测模型中可增加 100 分的影响权重。但具体的机制尚不清楚，需行进一步研究明确。目前研究中尚未发现 COPD 患者合并糖尿病对 AF 的影响，本研究结果显示，糖尿病是老年 COPD 患者并发 AF 的独立危险因素，在列线图中所占分值为 20 分。尽管本研究中年龄、性别、吸烟不是老年 COPD 患者并发 AF 的独立危险因素，但大量文献表明，在 COPD 人群中诱发房颤的危险因素包括年龄较大、男性、缺氧，吸烟[6] [7] [18]。这可能与本研究中的研究人群

限制相关。

本研究初步构建预测老年 COPD 患者并发 AF 的列线图风险预测模型, 经过验证具有一定的准确性, 可以为临床提供一定的理论参考。但因受到病历系统、研究人群的限制, 具有一定的局限性, 未来仍需行前瞻性、多中心的进一步研究来明确每一种 AF 类型对 COPD 患者的结局影响等问题。

参考文献

- [1] January, C.T., Wann, L.S., Alpert, J.S., *et al.* (2014) 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, **130**, e199-e267. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000041>
- [2] Wolf, P.A., Abbott, R.D. and Kannel, W.B. (1991) Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke*, **22**, 983-988. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>
- [3] Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., *et al.* (2016) 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, **37**, 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- [4] GBD 2017 Mortality Collaborators (2018) Global, Regional, and National Age-Sex-Specific Mortality and Life Expectancy, 1950-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, **392**, 1684-1735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31891-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31891-9)
- [5] Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., *et al.* (2015) Global and Regional Estimates of COPD Prevalence: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Global Health*, **5**, 20415. <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
- [6] Huang, Q., Xiong, H., Shuai, T., *et al.* (2020) Risk Factors for New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PeerJ*, **8**, e10376. <https://doi.org/10.7717/peerj.10376>
- [7] Mendez-Bailon, M., Lopez-de-Andres, A., de Miguel-Diez, J., *et al.* (2017) Chronic Obstructive Pulmonary Disease Predicts Higher Incidence and in Hospital Mortality for Atrial Fibrillation. An Observational Study Using Hospital Discharge Data in Spain (2004-2013). *International Journal of Cardiology*, **236**, 209-215. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.017>
- [8] Konecny, T., Park, J.Y., Somers, K.R., *et al.* (2014) Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Atrial and Ventricular Arrhythmias. *American Journal of Cardiology*, **114**, 272-277. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.030>
- [9] Krijthe, B.P., Kunst, A., Benjamin, E.J., *et al.* (2013) Projections on the Number of Individuals with Atrial Fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*, **34**, 2746-2751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz280>
- [10] Shen, Y.C., Chen, L. and Wen, F.Q. (2018) Interpretation of 2019 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **98**, 3913-3916.
- [11] Sidney, S., Sorel, M., Quesenberry, C.J., *et al.* (2005) COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*, **128**, 2068-2075. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2068>
- [12] Ferraro, M., Di Vincenzo, S., Dino, P., *et al.* (2019) Budesonide, Acclidinium and Formoterol in Combination Limit Inflammation Processes in Bronchial Epithelial Cells Exposed to Cigarette Smoke. *Experimental Gerontology*, **118**, 78-87. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.01.016>
- [13] Andreas, S., Anker, S.D., Scanlon, P.D., *et al.* (2005) Neurohumoral Activation as a Link to Systemic Manifestations of Chronic Lung Disease. *Chest*, **128**, 3618-3624. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3618>
- [14] Genao, L., Durheim, M.T., Mi, X., *et al.* (2015) Early and Long-Term Outcomes of Older Adults after Acute Care Encounters for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Annals of the American Thoracic Society*, **12**, 1805-1812. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201504-250OC>
- [15] Buch, P., Friberg, J., Scharling, H., Lange, P. and Prescott, E. (2003) Reduced Lung Function and Risk of Atrial Fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *European Respiratory Journal*, **21**, 1012-1016. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00051502>
- [16] Liao, K.M. and Chen, C.Y. (2017) Incidence and Risk Factors of Atrial Fibrillation in Asian COPD Patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 2523-2530. <https://doi.org/10.2147/COPD.S143691>
- [17] Okumura, K., Tomita, H., Nakai, M., *et al.* (2020) Risk Factors Associated with Ischemic Stroke in Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Network Open*, **3**, e202881.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2881>

- [18] Shibata, Y., Watanabe, T., Osaka, D., *et al.* (2011) Impairment of Pulmonary Function Is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation: The Takahata Study. *International Journal of Medical Sciences*, **8**, 514-522.
<https://doi.org/10.7150/ijms.8.514>