

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.011

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.011

性别与原发性高血压病程在非瓣膜病心房颤动相关的首次栓塞中的交互作用

王德荣*, 胡勇*, 魏朝阳, 余巍, 赵茜, 邓思思, 王强, 李康, 刘雄, 任小霞, 元春敏

(九〇三医院心血管内科, 四川 江油 621700)

[摘要] 目的: 探讨原发性高血压(essential hypertension, EH)病程在不同性别中对非瓣膜病心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAf)相关的首次血栓栓塞风险的影响。方法: 连续纳入2010年1月1日至2018年12月31日期间住院且年龄 ≥ 16 岁的心房颤动患者进行回顾性分析。以370例首次血栓栓塞的NVAf患者为病例组, 2 002例无血栓栓塞的NVAf患者为对照组。将所有研究对象按照无EH, EH病程 ≤ 10 年、EH病程 > 10 年及性别分为参照组(无EH的女性), 无EH的男性组(无EH的男性), EH病程 ≤ 10 年的女性组, EH病程 > 10 年的女性组, EH病程 ≤ 10 年男性组及EH病程 > 10 年的男性组。采用logistic回归分析各组间的首次血栓栓塞风险, 同时采用相加模型和相乘模型评价EH病程与性别在首次血栓栓塞中的交互作用。校正的因素有近期心力衰竭、年龄、2型糖尿病、血管疾病(心肌梗死、动脉狭窄)、血清肌酐、PT国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、服用新型口服抗凝剂。结果: 经多因素校正后与参照组相比, 无EH男性组OR为1.40(95%CI: 1.00~1.96, $P=0.0048$), EH病程 ≤ 10 年的女性组OR为2.49(95%CI: 1.74~3.55, $P<0.001$), EH病程 > 10 年的女性组OR为1.93(95%CI: 1.00~3.72, $P=0.048$); EH病程 ≤ 10 年的男性组OR为2.56(95%CI: 1.75~3.76, $P<0.001$), EH病程 > 10 年的男性组OR为4.42(95%CI: 2.54~7.70, $P<0.001$)。当EH病程 > 10 年, 超额相对危险度为2.35(95%CI: 0.01~4.68)。EH病程与性别在logistic回归中的乘积项 P 始终 > 0.05 。结论: EH病程与性别在NVAf相关的首次栓塞中存在相加交互作用。在NVAf患者中, 合并EH病程 > 10 年的男性发生栓塞风险最高, 约为无EH女性的4倍。

[关键词] 原发性高血压; 性别; 栓塞; 交互作用

Sex interacts with duration of hypertension on non-valvular atrial fibrillation related initial thromboembolism

WANG Deirong*, HU Yong*, WEI Zhaoyang, YU Wei, ZHAO Qian, DENG Sisi, WANG Qiang, LI Kang, LIU Xiong, REN Xiaoxia, YUAN Chunmin

(Department of Cardiology, 903 Hospital, Jiangyou Sichuan 621700, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the risk of non-valvular atrial fibrillation (NVAf) related initial thromboembolism for

* 为共同第一作者

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-11

通信作者 (Corresponding author): 胡勇, Email: laoga.2007@163.com

基金项目 (Foundation item): 绵阳市卫生健康委员会课题基金 (201685)。This work was supported by Mianyang Municipal Health Commission, China (201685).

different duration of essential hypertension (EH) among different sex. **Methods:** A total of 370 cases and 2 002 controls were retrospectively analyzed with Logistic regression. According to different sex and duration of EH, the patients were divided into a reference group (non-EH women), a non-EH men group, a women with duration of EH ≤ 10 years group, a women with duration of EH > 10 years group, a men with duration of EH ≤ 10 years group, and a men with duration of EH > 10 years group. We evaluated the interactions with the measures of effect modification on both additive (relative excess risk due to interaction, RERI) and multiplicative scales. **Results:** Compared with the reference group, the multivariable-adjusted OR (95% CI) was 1.40 (1.00–1.96) in the non-EH men group, 2.49 (1.74–3.55) in the women with duration of EH ≤ 10 years group, 1.93 (1.00–3.72) in the women with duration of EH > 10 years group, 2.56 (1.75–3.76) in the men with duration of EH ≤ 10 years group and 4.42 (2.54–7.70) in the men with duration of EH > 10 years group. RERI (95% CI) is 2.35 (0.01–4.68) in the men with duration of EH > 10 years group, with significant difference. But there is no interaction between duration of EH and sex on multiplicative scale. **Conclusion:** Duration of EH interacts with sex in initial thromboembolism on an additive scale. The risk of initial thromboembolism for NVAF men with duration of EH > 10 years is almost 4 times of that for non-EH women. NVAF men with duration of EH > 10 years may further benefit from more aggressive strategy of anticoagulation.

Keywords essential hypertension; sex; thromboembolism; interaction

目前CHA₂DS₂-VASc评分在非瓣膜病心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)的栓塞风险评估中备受推崇^[1-3],但它仍然不能预测所有的栓塞事件,可能还有其他的危险因素未被发现;同时,不同危险因素间的交互作用也可以增加相关风险^[4],有时还相当显著^[5-6]。

原发性高血压(essential hypertension, EH)在人群中具有极高的患病率^[7],动物试验^[8]和临床研究^[9-10]均表明EH可激活组织因子;还有多项研究^[11-14]显示EH患者体内纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)水平增加。这些高水平的组织因子、PAI-1使得EH患者血液有利于血栓形成,那么合并EH病程较长时NVAF患者栓塞风险是否增加值得探讨。另外,女性是否增加NVAF相关栓塞的风险一直存在不同的结论^[15-20]。进一步分析性别与EH病程在NVAF相关栓塞中是否存在交互作用有助于筛选栓塞高危人群,从而为制订NVAF相关栓塞的预防策略提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

连续纳入2010年1月1日至2018年12月31日期间入住九〇三医院且年龄 ≥ 16 岁的心房颤动患者进行回顾性分析。如果同一名患者有多次住院或多次实验室检查,采用首次入院信息、首次实验

室数据进行分析。纳入标准:患者出院诊断符合国际疾病分类法(International Classification of Diseases, ICD)-10中的I48.00~I48.19。排除标准:1)有瓣膜性心房颤动、心房扑动者;2)行心房颤动及心房扑动射频消融术、左心耳封堵术或外科治疗。研究对象的年龄、性别、EH、EH病程、2型糖尿病、心功能不全、血管疾病、血清肌酐、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、CHA₂DS₂-VASc评分、抗凝方案均纳入分析。本研究获得九〇三医院医学伦理委员会的审批通过。

1.2 危险因素定义、诊断及分组

EH定义为在未服用降压药的情况下,收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,测量3次非同日血压均符合上述标准。患者既往有高血压,目前正在服用降压药物,血压虽低于140/90 mmHg,也应诊断为EH^[21]。2型糖尿病定义为糖尿病症状(高血糖所导致的多饮、多食、多尿、体重下降、皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱表现)加随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或葡萄糖负荷后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L,无糖尿病症状者需改日重复检查。若患者既往有2型糖尿病,目前正在服用降糖药物或使用胰岛素,虽不满足上述诊断糖尿病的标准,也应诊断2型糖尿病^[22]。近期心力衰竭定义为纽约心功能分级为III或IV级。血管

疾病包括急性心肌梗死和外周动脉中-重度狭窄。NVAf相关的首次血栓栓塞包括缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、非中枢性动脉血栓栓塞,但不包括来源于静脉系统血栓导致的栓塞。CHA₂DS₂-VASc评分的计算方法^[2]:近期心力衰竭1分, EH 1分, 年龄 ≥ 75 岁2分, 卒中史/TIA/非中枢性血栓栓塞计2分, 血管疾病1分, 年龄 ≥ 65 岁且 <75 岁1分, 女性1分。

最终, 以首次发生血栓栓塞的NVAf患者为病例组, 未发生栓塞的NVAf患者为对照组。病例组的EH病程计算时间截止发生首次血栓栓塞, 对照组的EH病程计算时间截至2018年12月31日。

将所有研究对象按EH病程分为无, ≤ 10 年, >10 年, 再依据性别将所有研究对象分为参照组(无EH的女性), 无EH的男性组, EH病程 ≤ 10 年的女性组, EH病程 >10 年的女性组, EH病程 >10 年男性组, EH病程 >10 年的男性组。

1.3 实验室指标

血标本通常在患者入院后第2天空腹采集后送检。INR由Thalys全自动凝血分析仪检测, 血清肌酐采用日本东芝2000或东芝120生化分析仪检测。

1.4 统计学处理

连续变量采用中位数(四分位距)表示, 组间采用Wilcoxon秩和检验进行比较, 因为对所有连续变量使用Shapiro-Wilk方法进行正态性检验后发现均不服从正态分布。分类变量采用频数(百分比)表示, 组间比较使用方差分析。连续变量的缺失值采用相应的中位数填充。分类变量的缺失值依据相应类别的百分比随机填充。

采用logistic回归分析各组间的首发NVAf相关栓塞风险, 同时采用相加模型^[23-27]和相乘模型评价性别与EH病程间的交互作用, 并采用2012年《国际流行病学杂志》相关文章推荐的方法进行数据呈现^[23]。如果超额相对危险度(relative excess risk due to interaction, RERI)的95%CI包含0, 表示没有相加交互作用, 否则表示存在相加交互作用; 如果性别与EH病程在logistic模型中的乘积项(应用Stata分析时在两变量间引入符号“##”) $P < 0.05$, 则二者间存在相乘交互作用, 反之则无。校正的因素有近期心力衰竭、年龄、2型糖尿病、血管疾病、血清肌酐、INR、服用新型口服抗凝剂。采用Stata 15.0分析数据, P 值采用双侧检

验且 <0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

共有4 434例患者数据纳入分析, 其中被排除的有174例瓣膜性心房扑动、心房颤动, 1 877例重复住院, 行心房颤动或心房扑动射频消融或左心耳封堵或外科手术为11例。剩余NVAf 2 372例, 将其中370例首发栓塞纳入病例组, 而其中2 002例纳入对照组。

2.1 一般情况

病例组与对照组性别、2型糖尿病、血管疾病、INR差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组相比, 病例组年龄更大(75岁 vs 73岁, $P = 0.009$), 近期心力衰竭较少(40% vs 46%, $P = 0.019$), EH较多(53% vs 35%, $P < 0.0001$)。另外, 病例组与对照组间的EH病程、CHA₂DS₂-VASc评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组约80%患者的CHA₂DS₂-VASc评分 ≥ 2 分。服用华法林的患者中仅不到6%的INR > 2 (表1)。研究对象中服用新型口服抗凝剂(novel oral anticoagulation, NOAC)的患者极少。未统计服用阿司匹林的情况。

2.2 无EH男性的首次栓塞风险

与无EH的女性相比, 经多因素矫正后无EH男性的首次栓塞风险增高, OR为1.40(表2)。

2.3 EH女性的首次栓塞风险

与无EH的女性相比, 经多因素矫正后EH女性的首次栓塞风险更高, 女性EH病程 ≤ 10 年的OR为2.49, 女性EH病程 >10 年的OR为1.93(表2)。

2.4 EH男性的首次栓塞风险

与无EH的女性相比, 经多因素矫正后EH男性的首次栓塞风险更高, 男性EH病程 ≤ 10 年的OR为2.56, 男性EH病程 >10 年的OR为4.42(表2)。

2.5 性别与EH在首次栓塞中的交互作用

不同性别EH病程相同时, 男性的首次栓塞风险更高, 尤其当EH病程 >10 年时。与EH病程 >10 年的女性相比, EH病程 >10 年的男性OR为2.28, 同时RERI为2.35且其95%CI不包含0, 相乘模型的 P 值均 >0.05 (表2)。

表1 病例组与对照组一般情况

Table 1 Baseline of cases and controls

组别	n	年龄/岁	女性/ [例(%)]	近期心力衰 竭/[例(%)]	PH/[例(%)]	PH病程*/[例(%)]			2型糖尿病/ [例(%)]
						无	≤10年	>10年	
对照组	2 002	73	1 008(50.35)	933(46.60)	692(34.57)	1 310(65.43)	554(27.67)	138(6.89)	210(10.49)
病例组	370	75	173(46.76)	148(40.00)	197(53.24)	172(46.49)	155(41.89)	43(11.62)	48(12.97)
总计		74	1 181(49.79)	1 081(45.57)	889(37.48)	1482(62.48)	709(29.89)	181(7.63)	258(10.88)
P		0.009	0.204	0.019	<0.001		<0.001		0.168

组别	血管疾病	肌酐*/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	INR*/ [例(%)]	服用NOAC/ [例(%)]	INR >2/ [例(%)]	CHA ₂ DS ₂ -VASc/[例(%)]		
						0	1	≥2
对照组	81(4.05)	81.55(30.20)	1.06(0.34)	20(0.01)	112(0.90)	104(5.19)	315(15.73)	1 583(79.07)
病例组	15(4.05)	78.60(30.37)	1.07(0.26)	13(0.04)	18(4.86)	15(4.05)	42(11.35)	313(84.59)
总计	96(4.05)	81.20(29.40)	1.06(0.32)	33(0.01)	130(5.48)	119(5.02)	357(15.05)	1 896(79.93)
P	0.994	0.031	0.748	<0.001	0.565		0.042	

*PH病程数据缺失142例, 肌酐缺失222例, INR缺失325例。

*142 cases are missing in the course of PH; 222 cases in creatinine, and 325 cases in INR.

表2 多因素校正后性别与原发性高血压在非瓣膜病心房颤动相关的首次栓塞中的交互作用

Table 2 Multi-variable adjusted interaction between sex and PH duration on NVAF related initial embolism

组别	原发性高血压病史			OR (95% CI) [†] , P
	无	≤10年	>10年	
女				
病例组	73	85	15	2.49(1.74~3.55), <0.001
对照组	632	299	77	1.93(1.00~3.72), 0.048
OR (95% CI) [‡]	1.0	2.49(1.74~3.55)	1.93(1.00~3.72)	
P		<0.001	0.048	
男				
病例组	99	70	28	1.86(1.31~2.65), 0.002
对照组	678	255	61	3.34(1.98~5.64), <0.001
OR (95% CI) [‡]	1.40(1.00~1.96)	2.56(1.75~3.76)	4.42(2.54~7.70)	
P	0.048	<0.001		
OR (95% CI) [†] , P	1.40(1.00~1.96), 0.048	1.07(0.74~1.55), 0.727	2.28(1.09~4.77), 0.029	
RERI (95% CI), P	—	-0.24(-1.24~0.76), 0.640	2.35(0.01~4.68), 0.049	
相乘模型, P	—	0.77(0.47~1.25), 0.289	1.89(0.86~4.15), 0.113	

*以无高血压的女性为参照; †男性合并不同原发性高血压病史的OR, 以相应高血压病史的女性为参照; ‡不同高血压病史在男性和女性的OR, 分别以男性或女性中无高血压病史为参照。多因素校正: 年龄、2型糖尿病、血管疾病(动脉狭窄、急性心肌梗死)、近期心力衰竭、血清肌酐、INR、服用新型口服抗凝剂。

*comparing with female with no PH; †risk for male comparing with female within strata of PH duration; ‡risk for different PH duration comparing with non-hypertensive patients within strata of sex. Adjustment: age, type-2 diabetes, vascular disease (artery stenosis, acute myocardial infarction), heart failure, creatinine, INR, NOAC.

3 讨论

本研究采用相加模型和相乘模型评估了性别与EH病程在NVAF患者首次血栓栓塞中的交互作用, EH病程>10年的男性NVAF患者栓塞风险最高, 是无EH女性的4.4倍, $RERI=2.35(0.01\sim 4.68)$, 相乘模型的均 $P>0.05$, 故二者间存在相加交互作用, 但没有发现相乘交互作用。

CHA₂DS₂-VASc评分将女性纳入了评分标准, 可精确的识别NVAF相关栓塞的低危人群^[28]。早期荟萃分析^[18]也支持这一论断, 认为女性较男性的栓塞风险更高。但随后有更细致研究^[15,17]发现女性不是NVAF相关栓塞的危险因素, 或是一个修饰因素^[20,29], 即女性在合并其他危险因素时栓塞的风险才增加, 也有研究^[19]发现合并高龄时女性性别才增加栓塞风险。近期以中国人为研究对象的China-AF研究^[16]发现女性不是中国NVAF患者相关栓塞的危险因素。依据最新的中国心房颤动管理指南^[2], 在相同推荐级别的抗凝建议下, 女性的CHA₂DS₂-VASc评分比男性高1分, 如女性的CHA₂DS₂-VASc评分为3分、男性CHA₂DS₂-VASc评分为2分应长期服用抗凝药物(I类推荐), 可见目前国内学者认同NVAF相关栓塞在性别间无差异。

本研究发现在不合并高血压时, 男性的栓塞风险更高, 这可能不是一个可靠的结论, 但这仍然提示不同性别的NVAF患者间的栓塞风险可能存在差异。依据最新的中国心房颤动管理指南^[2], CHA₂DS₂-VASc评分为1分的男性的抗凝推荐级别为IIa类, 而本研究发现当合并EH且EH病程>10年时, NVAF男性的首次栓塞风险明显增加, 是无EH女性的4.4倍。因此建议对于EH病程>10年的男性, 即使CHA₂DS₂-VASc评分为1分也可能需要更积极的抗凝策略。

血栓的形成过程需要多种血液成分及凝血因子的参与, 男性是否较女性更易形成血栓目前尚无确定的答案。总体而言, 在血小板功能方面, 男性的血小板聚集作用更强、出血时间更短^[30], 这也许会导致男性血栓形成的风险增加。同时, EH可以通过组织因子途径促凝, 动物试验^[8]和临床研究^[9-10]均表明EH可激活组织因子。另外, PAI-1具有重要的抗纤溶作用, 而EH患者体内PAI-1水平增加^[11-14]。同时, 有研究^[31]显示男性的

PAI-1水平更高, 因而合并EH的男性可能面临更严重的纤溶受损, 这更有利于血栓形成, 最终导致血栓形成并引发栓塞事件。

诸多混杂因素可能对研究结论产生影响。为排除药物对研究结果的影响, 本研究对INR、服用NOAC进行了矫正, 但由于INR存在一部分缺失值, 故仍可能对结果产生影响。总体来讲, INR达标率极低, 并且经过进一步分析发现病例组与对照组间的缺失值无显著差异, 因此谨慎地推断INR缺失值对结果不会有显著的影响。另外, 本研究没有矫正服用阿司匹林的情况, 因为抗血小板药物对NVAF相关栓塞的预防作用极其有限^[2]。

综上所述, 性别与EH病程在NVAF相关栓塞中存在相加交互作用, EH病程>10年的男性发生栓塞的风险最高。对于EH病程>10年的NVAF男性可能需要更积极的抗凝策略以加强对血栓栓塞的一级预防。这需要将来进行多中心的前瞻性研究进一步证实。

参考文献

1. Writing Group Members, January CT, Wann LS, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(8): e66-e93.
2. 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(4): 315-365. HUANG Congxin, ZHANG Peng, HUANG Dejie, et al. Atrial fibrillation: the current understanding and treatment recommendations-2018[J]. *Chinese Journal of Pacing and Electrophysiology*, 2018, 32(4): 315-365.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962.
4. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*[M]. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 71-83.
5. Xu H, Qin L, Wang J, et al. A cross-sectional study on risk factors and their interactions with suicidal ideation among the elderly in rural communities of Hunan, China[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(4): e010914.
6. 温海秀, 张芳, 王婷, 等. HBsAg阳性母亲HBeAg状态和分娩方式对HBV宫内传播的影响及交互作用[J]. *中华流行病学杂志*,

- 2016, 37(6): 791-795.
- WEN Haixiu, ZHANG Fang, WANG Ting, et al. Effects related to HBeAg status and mode of delivery as well as the interactions on intrauterine transmission among HBsAg-positive mothers[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2016, 37(6): 791-795.
7. 《中国高血压防治指南》修订委员会, 刘力生. 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. Revision Committee of Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension, LI Lisheng. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension Writing Group of 2018[J]. *Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral-Vascular Disease*, 2019, 19(1): 1-44.
 8. Celi A, Cianchetti S, Dell'Omo G, et al. Angiotensin II, tissue factor and the thrombotic paradox of hypertension[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8(12): 1723-1729.
 9. 张卫茹, 孙明, 周宏研, 等. 原发性高血压患者血浆组织因子途径的变化[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2004, 29(3): 347-348. ZHANG Weiru, SUN Ming, ZHOU Hongyan, et al. Changes of tissue factor pathway in essential hypertension[J]. *Journal of Central South University. Medical Sciences*, 2004, 29(3): 347-348.
 10. 肖振军, 王伟, 汉建忠, 等. 高血压、冠心病患者血浆组织因子及组织因子途径抑制物活性变化[J]. *湖南医科大学学报*, 1999, 24(3): 251-252. XIAO Zhenjun, WANG Wei, HAN Jianzhong, et al. Changes of TF and TFPI activities in patients with hypertension or coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Bulletin of Hunan Medical University*, 1999, 24(3): 251-252.
 11. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease[J]. *J Intern Med*, 1990, 227(4): 273-278.
 12. Urano T, Kojima Y, Takahashi M, et al. Impaired fibrinolysis in hypertension and obesity due to high plasminogen activator inhibitor-1 level in plasma[J]. *Jpn J Physiol*, 1993, 43(2): 221-228.
 13. Jeng JR, Sheu WH, Jeng CY, et al. Impaired fibrinolysis and insulin resistance in patients with hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1996, 9(5): 484-490.
 14. Hrafnkelsdottir T, Wall U, Jern C, et al. Impaired capacity for endogenous fibrinolysis in essential hypertension[J]. *Lancet*, 1998, 352(9140): 1597-1598.
 15. Penttila T, Lehto M, Niiranen J, et al. Differences in the risk of stroke, bleeding events, and mortality between female and male patients with atrial fibrillation during warfarin therapy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019, 5(1): 29-36.
 16. Lan DH, Jiang C, Du X, et al. Female sex as a risk factor for ischemic stroke and systemic embolism in Chinese patients with atrial fibrillation: a report from the China-AF study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19): e009391.
 17. Renoux C, Coulombe J, Suissa S. Revisiting sex differences in outcomes in non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(19): 1473-1479.
 18. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, et al. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis[J]. *QJM*, 2014, 107(12): 955-967.
 19. Prescott E, Sorensen R. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation[J]. *BMJ*, 2012, 344: e3789.
 20. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GY, et al. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(9): 1745-1751.
 21. 中国高血压防治指南修订委员会, 中国高血压联盟. 2010年中国高血压防治指南[J]. *中国医学前沿杂志*, 2011, 3(5): 42-93. Chinese Hypertension Prevention and Control Guidelines Revision Committee and Chinese Hypertension Alliance. 2010 Chinese hypertension prevention and control guidelines[J]. *Chinese Journal of Advanced Medicine*, 2011, 3(5): 42-93.
 22. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 42. Chinese Diabetes Association. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2010: 42.
 23. Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction[J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(2): 514-520.
 24. Knol MJ, van der Tweel I, Grobbee DE, et al. Estimating interaction on an additive scale between continuous determinants in a logistic regression model[J]. *Int J Epidemiol*, 2007, 36(5): 1111-1118.
 25. Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, et al. Calculating measures of biological interaction[J]. *Eur J Epidemiol*, 2005, 20(7): 575-579.
 26. Assmann SF, Hosmer DW, Lemeshow S, et al. Confidence intervals for measures of interaction[J]. *Epidemiology*, 1996, 7(3): 286-290.
 27. Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction[J]. *Epidemiology*, 1992, 3(5): 452-456.
 28. Lip GY, 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.
 29. Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc?[J]. *Circulation*, 2018, 137(8): 832-840.

30. Patti G, De Caterina R, Abbate R, et al. Platelet function and long-term antiplatelet therapy in women: is there a gender-specificity? A 'state-of-the-art' paper[J]. Eur Heart J, 2014, 35(33): 2213-2223b.
31. Asselbergs FW, Williams SM, Hebert PR, et al. The gender-specific role of polymorphisms from the fibrinolytic, renin-angiotensin, and bradykinin systems in determining plasma t-PA and PAI-1 levels[J]. Thromb Haemost, 2006, 96(4): 471-477.

本文引用: 王德荣, 胡勇, 魏朝阳, 余巍, 赵茜, 邓思思, 王强, 李康, 刘雄, 任小霞, 元春敏. 性别与原发高血压病程在非瓣膜病心房颤动相关的首次栓塞中的交互作用[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(8): 1996-2002. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.011

Cite this article as: WANG Deirong, HU Yong, WEI Zhaoyang, YU Wei, ZHAO Qian, DENG Sisi, WANG Qiang, LI Kang, LIU Xiong, REN Xiaoxia, YUAN Chunmin. Sex interacts with duration of hypertension on non-valvular atrial fibrillation related initial thromboembolism[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(8): 1996-2002. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.011

撤稿声明

《临床与病理杂志》编辑部决定对【临床与病理杂志, 2019, 39(9): 1903-1909.】一文作撤稿处理。

题目: 鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤中CD117, MITF及NAT10的表达及其与临床病理特征、预后的相关性

作者: 华湘黔, 周建华

单位: 中南大学湘雅医院病理科, 长沙 410008

DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.008

原因: 论文部分内容有误