

心血管疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001540

# 亚临床房颤与卒中的研究进展

刘力饶, 张晓刚

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

**【摘要】**亚临床房颤(subclinical atrial fibrillation)是无典型临床症状的心房颤动(atrial fibrillation),由心脏植入器械(cardiac implantable electronic devices, CIED)记录的高心房率事件(atrial high rate events, AHREs)是一种表现形式。近来的临床研究表明,由 CIED 记录到的亚临床房颤发生率较高,且此类患者卒中风险增加;在卒中患者中由植入性心电记录器(insertable cardiac monitors, ICMs)随访记录到亚临床房颤发生,亚临床房颤与卒中有关。抗凝治疗降低心房颤动卒中风险,亚临床心房颤动抗凝治疗的有效性与安全性目前暂不清楚。远程心电监测对于亚临床房颤的早期发现有重要意义。本文将对亚临床房颤的流行病学、与卒中关系、是否抗凝治疗、远程心电监测的运用方面展开讨论。

**【关键词】**亚临床房颤;卒中;高心房率事件;远程家庭心电监测

**【中图分类号】**R541

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2017-11-30

## Advances in subclinical atrial fibrillation and stroke

Liu Liyao, Zhang Xiaogang

(Department of Cardiovascular Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】**Subclinical atrial fibrillation is asymptomatic short episodes of atrial fibrillation(AF), which have been termed as atrial high rate events(AHREs) in patients with cardiac implantable electronic devices(CIED). Recent clinical studies demonstrated that there was a high incidence of AHREs, which was associated with an increased risk of stroke in patients with CIED and insertable cardiac monitors. Oral anticoagulant therapy decreased the risk of stroke in AF patients, while the efficacy and safety of anticoagulation in patients with subclinical AF was unknown. Besides, remote home monitoring provides an opportunity for early identification of subclinical AF. The present review will discuss the epidemiology of subclinical AF, the relationship between subclinical AF and stroke, anticoagulant therapy and remote home monitoring of subclinical AF.

**【Key words】**subclinical atrial fibrillation; stroke; atrial high rate events; remote home monitoring

### 1 概述

心房颤动(atrial fibrillation, AF)简称房颤,是一种以快速、无序心房电活动为特征的快速房性心律失常(atrial tachyarrhythmias, ATs),是临床上最常见的心律失常之一。典型的 AF 临床表现为心悸、呼吸困难、胸痛及乏力等,但 AF 也可能为亚临床表现,无任何症状。流行病学调查研究显示,许多行

心电图筛查发现的 AF 患者既往并没有诊断为 AF<sup>[1]</sup>。亚临床房颤(subclinical AF, asymptomatic AF, silent AF)是指无典型临床症状的 AF,发作持续时间短暂,无规律,既往无确切 AF 病史,心电图未记录到 AF 证据,可通过心电监测技术检出<sup>[2]</sup>。由心脏植入器械(cardiac implantable electronic devices, CIED)记录的高心房率事件(atrial high rate events, AHREs)是亚临床 AF 的一种表现形式。CIED 通过心房电极记录心电活动, AHREs 理论上包括房性心动过速、心房扑动及 AF 等所有房性心律失常类型<sup>[3]</sup>。大量临床研究表明, AF 是卒中的独立危险因素, AF 患者口服抗凝治疗对于卒中预防有确切的获益<sup>[4-5]</sup>。在卒中患者中,至少有 15%的卒中由 AF 导致, 50%~60%的卒中原因为已知的脑血管疾病, 大约在 25%的缺血性卒中患者中, 卒中发生的原因不明, 临床上称之为隐源性卒中。亚临床 AF 通常被认为是隐源性卒中的可能原因<sup>[6]</sup>。在已知原因的缺

作者简介:刘力饶, Email: 1540967494@qq.com,

研究方向:亚临床房颤相关诊治。

通信作者:张晓刚, Email: zxg0233@sina.com。

基金项目:重庆市卫生局科研资助项目(编号:2013-1-010)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180321.1618.044.html>

(2018-03-22)

血性卒中患者中,门诊长程心电图的随访记录到一部分患者也有 AF 心律<sup>[7]</sup>。抗凝治疗是否为亚临床 AF 患者卒中预防安全有效的措施,目前尚不清楚。本文将对亚临床 AF 与卒中风险的相关问题进行综述,包括亚临床 AF 的流行情况、亚临床 AF 与卒中的关系、亚临床 AF 是否抗凝治疗及远程心电图随访的临床意义。

## 2 亚临床 AF 的流行病学

### 2.1 CIED 检测到的亚临床 AF 的发生率

与体表心电图记录到的临床性 AF 不同,亚临床 AF 的特点是无症状的相对短阵的 ATs。随着 CIED(包含起搏器、植入式心律转复除颤器及心脏再同步化治疗)技术的进步,长时间持续心脏电活动记录及远程传输得以实现。因此,许多 CIED 的患者被检测到 ATs,这些患者通常没有症状,且无临床性 AF 的证据。据国外文献报道,总的来说,在 CIED 患者中检测到的亚临床 AF 发生率为 30%~60%<sup>[8]</sup>。早在 20 世纪 90 年代,法国 Defaye 教授等的 AIDA<sup>[9]</sup>研究发现,在纳入的 617 例因病态窦房结综合征和(或)房室传导阻滞植入双腔起搏器的患者中,起搏器植入后随访 24 h 发现在 76(12.4%)例中记录到持续 1 min 到 24 h 不等的室上性心律失常。随访 28 d,在 354 例中,起搏器记录的心电活动诊断室上性心律失常的有 179 例(50.6%),其中有 76 例(21%)为无症状且植入双腔起搏器前未发现室上性心律失常的患者。在 2012 年发表的 ASSERT 试验<sup>[10]</sup>中,纳入 2 580 例 CIED 患者,年龄>65 岁,有高血压无 AF 病史,亚临床 AF 定义为持续时间≥6 min 的 ATs。随访平均 2.5 年,亚临床 AF 的发生率为 34.7%。绝大部分 AHREs 的数据来自植入起搏器或除颤器的患者,在此类患者中许多有窦房结病变或者心室起搏,AF 本身发生率较高。在普通人群中,AHREs 发病率可能较低<sup>[11]</sup>。有研究显示,在人群中亚临床 AF 的比例为 1.0%,65 岁以上人群增加到 1.4%。存在其他危险因素如年龄≥75 岁或合并心力衰竭时这一比例更高<sup>[12]</sup>。然而,AHREs 可能存在一定的假阳性,比如在一些 CIED 的患者中,被检测到的 AHREs 仅出现在术后 30 d 内,提示这些 AHREs 可能与心房电极有关<sup>[13]</sup>;同时 AHREs 也可能假阴性,比如由于仪器的自限性,AHREs 持续时间过短未能被感知到,因此检测到的亚临床 AF 的发生率与真实世界的情况可能存在一定差异<sup>[14]</sup>。

### 2.2 植入性心电记录器检测到亚临床 AF 的发生率

AHREs 在 CIED 患者中的发现提示,临床研究中可能需要一种具有远程传输功能的植入性心电记录器(insertable cardiac monitors,ICMs)在无症状且既往无 AF 病史的患者中检出 ATs,尤其是对于隐源性卒中的患者更有意义。目前已有一些临床研究在隐源性卒中的患者中植入 ICMs 寻找亚临床 AF 的证据<sup>[15-16]</sup>。这些研究结果显示,在隐源性卒中的患者

中,ICMs 检测到的亚临床 AF 发生率为 15%~30%,此数据与 CIED 检测到的 AF 发生率相似。然而,各研究在随访监测的时间、短阵 AF 的持续时间、发生卒中至开始监测的时间、纳入患者的筛选等方面具有异质性,检测到的亚临床 AF 的发生率可能不同<sup>[17]</sup>。Jorfida 等<sup>[18]</sup>的研究纳入 142 例有隐源性卒中但无 AF 病史的患者,长程心电监测在 46%的患者中记录到亚临床 AF 的发生。CRYSTAL-AF 研究<sup>[19]</sup>是 1 项随机对照多中心的研究,纳入 441 例隐源性卒中、既往无 AF 病史的患者,比较 ICMs 与常规标准心电图随访对亚临床 AF 的检出率。此研究中亚临床 AF 定义为 ICMs 检测到的时长大于 30 s 的 AF 心律。随访 3 年,ICMs 组检测出的 AF 患者为 42 人(30%),常规心电监测技术为 5 人(3%)。与常规标准心电图随访比较,ICMs 可检出更多亚临床 AF 患者。

## 3 亚临床 AF 与卒中风险

### 3.1 随访亚临床 AF 患者卒中的发生情况

众所周知,AF 增加卒中风险,亚临床 AF 与卒中的关系也受到关注,越来越多的临床试验致力于这方面的研究。2003 年发表在 Circulation 的 MOST 研究<sup>[20]</sup>首先发现 CIED 检测到的亚临床 AF 的临床意义。此研究纳入 312 例因病态窦房结综合征植入双腔(190 人)或者单腔起搏器(122 人)的患者,平均年龄 74 岁,女性占 55%。亚临床 AF 定义为房率大于 220 bpm,持续时间大于 5 min。312 例分为有 AHREs(160 人)和无 AHREs(152 人)2 组,平均随访时间为 27 个月,研究结果表明,有 AHREs 和无 AHREs 2 组对比,卒中发生率分别为 8/160(12.8%)和 2/152(3.04%),死亡率分别为 28/160(17.5%)和 16/152(10.5%)。AHREs 患者的总死亡、卒中、AF 发生的风险分别为无 AHREs 患者的 2.48、2.79 和 5.93 倍,多因素分析提示 AHREs 是总死亡、卒中及 AF 的独立预测因素。

ASSERT 试验<sup>[10]</sup>在 CIED 植入后 3 个月随访,亚临床 AF 在 261 例(10.1%)中检出。亚临床 AF 有较高发展为临床 AF 的风险(HR=5.56;95%CI=3.78~8.17;P<0.001)以及较高的缺血性卒中或血栓栓塞风险(HR=2.49;95%CI=1.28~4.85;P=0.007)。随访 3 个月时,有亚临床 AF 组(261 人)与无亚临床 AF 组(2 319 人)中,分别有 11 例和 40 例发生缺血性卒中或血栓栓塞事件。约有 13%的卒中或血栓栓塞患者与亚临床 AF 有关。亚临床 AF 成为卒中或者血栓栓塞事件的预测因子(HR=2.50;95%CI=1.28~4.89;P=0.008)。

### 3.2 随访卒中患者亚临床 AF 的发生情况

此外,临床试验在隐源性卒中和已知原因的卒中患者中均发现亚临床 AF 的存在。CRYSTAL-AF 研究<sup>[19]</sup>结果显示,随访 12 个月,隐源性卒中的患者中 ICMs 对 AF 的检出率(12.4%)明显高于常规标准心电图随访(2.0%)。FIND-AF 研究<sup>[21]</sup>在非

心源性栓塞、既往无确切 AF 病史的缺血性卒中患者中进行 0、3、6 个月的长达 10 d 的 Holter 监测,随访 6 个月时 Holter 检出了 9% 的 AF 心律。此研究还发现影像学诊断为非腔隙性脑梗的患者中有较高 AF 心律的检出率。另有 2 项临床研究在既往无 AF 病史、已知原因的卒中患者中使用体外心电监测发现了 AF 心律。Grond 等<sup>[22]</sup>在大动脉粥样硬化及小血管阻塞的卒中患者中,使用 72 h 的 Holter 监测到 AF 心律(持续时间>30 s)发生率分别为 2.7% 及 2.0%。Rabinstein 等<sup>[23]</sup>的研究使用 21 d 长程心电图监测,发现有 14% 的已知原因卒中患者检出了 AF 心律。这些研究结果均提示已知原因的缺血性卒中患者可能有 AF 心律的存在。STROKE-AF<sup>[24]</sup>是 1 项正在进行的多中心随机对照临床试验,旨在已知原因的卒中患者中使用 ICMs 探索 AF 的发生率,期待此研究的结果公布。

### 3.3 亚临床 AF 负荷与卒中风险

亚临床 AF 负荷(atrial fibrillation burden)由 CIED 记录到的 AHREs 发作时间来衡量,研究认为亚临床 AF 负荷的结果更能表达亚临床 AF 的含义,AHREs 发作的时间长短所产生的生物学效应及临床意义可能不完全相同<sup>[25]</sup>。亚临床 AF 负荷与亚临床 AF 患者卒中风险有关<sup>[8]</sup>。TRENDS<sup>[26]</sup>是 1 项前瞻性观察性研究,共纳入 2 486 例植入起搏器或除颤器的患者,卒中风险因素 $\geq 1$ 项(包括心力衰竭、高血压、年龄 $\geq 65$ 岁、糖尿病或者既往血栓栓塞病史),并将记录到的 ATs/AF 在既往 30 d 内大于等于 1 d 发生最长的时间为 0、<5.5 h 和 >5.5 h 分为零负荷、低负荷、高负荷。平均随访 1.4 年,零负荷、低负荷、高负荷的年化卒中发生率分别为 1.1%、1.1% 和 2.4%。与零负荷相比,低负荷及高负荷调整后的风险比 HR 分别为 0.98 和 2.20。此研究中患者的血栓栓塞事件的发生率低于相似 CHADS2 评分的临床诊断的 AF,但 ATs/AF 负荷>5.5 h 的卒中风险是无 ATs/AF 的 2 倍。Capucci 等<sup>[27]</sup>的研究纳入 725 例既往有 AF 病史、植入双腔起搏器的患者,平均随访 22 个月,调整已知的其他栓塞风险后,起搏器检测到的 AF 发作时间>1 d 的患者有增加 3.1 倍的栓塞风险。SOS AF Project 对 10 000 例 CIED 的 AF 患者(排除永久性 AF)进行分析发现,43% 的患者至少有 1 d 存在持续时间至少为 5 min 的 AF 负荷,且此为缺血性脑卒中的独立危险因素;持续 1 h 的 AF 负荷明显增加缺血性脑卒中风险(HR=2.11;95%CI=1.22~3.64)<sup>[28]</sup>。此外,TRENDS、ASSERT 对于亚临床 AF 与卒中发生的时间关系(temporal relationship)进行研究,发现仅 10%~35% 的卒中患者在脑血管事件发生前 30 d 记录到亚临床 AF,卒中发生时记录到亚临床 AF 的情况很少,卒中发生后记录到的亚临床 AF 为 13%~16%,提示卒中发生可能还有动脉粥样硬化等其他机制共同参与<sup>[10,29]</sup>。虽然亚临床 AF 负荷与血栓栓塞风险增加有一定关系,但亚临床 AF 与卒中目前的临床研究暂未发现确切的时间相关性<sup>[8]</sup>,可能 AHREs 仅为卒中的危险因素,并非直接导致卒中发生的原因<sup>[11]</sup>。

## 4 亚临床 AF 与抗凝治疗

口服抗凝治疗有效降低 AF 的卒中风险已被大量研究证实。如上所述,亚临床 AF 增加卒中栓塞事件风险,在这些患者中是否需要口服抗凝治疗暂不清楚。目前临床上大部分 AHREs 的患者没有接受抗凝治疗。亚临床 AF 与临床性 AF 的预后可能不完全相同,亚临床 AF 患者对于口服抗凝治疗的反应可能不同,临床医生需要进一步评估患者亚临床 AF 相关的卒中风险后行下一步处理。2014 CCS 加拿大心血管学会指南<sup>[29]</sup>推荐口服抗凝治疗用于年龄 $\geq 65$ 岁,CHADS2 评分 $\geq 1$ ,AF 心律持续时间 $\geq 24$ h 的亚临床 AF 患者,若患者有近期隐匿性卒中等高危因素,AF 短阵发作也建议进行口服抗凝(低质量等级)。2016 ESC 欧洲心血管学会 AF 指南<sup>[30]</sup>指出,亚临床 AF 是否与临床性 AF 一样需抗凝治疗暂不明确,建议在抗凝治疗前需要密切随访心电图,直到心电图记录到 AF 心律方可开始抗凝治疗。专家认为在亚临床 AF 患者中应依据 CHADS2 评分危险分层后再进行个体化的抗凝治疗<sup>[31-32]</sup>。有文献指出,依据目前有限的研究数据,我们有理由认为,亚临床 AF 持续时间>24 h,CHADS2 评分>2,出血风险较低的患者有口服抗凝治疗指征<sup>[33]</sup>。Carelink/VA 的研究<sup>[34]</sup>结果建议在 AHREs 的患者中尝试短暂的口服抗凝治疗使用。IMPACT 研究<sup>[35]</sup>是目前发表的唯一一项关于 CIED 记录的 AHREs 指导抗凝治疗的临床试验。研究纳入 2 718 例植入起搏器或除颤器的患者,假定在起搏器或除颤器长期持续监测到 AHREs 的患者中进行抗凝治疗可减少临床主要事件(卒中、血栓栓塞、主要出血事件的总和)的发生率。试验组是在 AHREs 发生后,依据患者的个体化卒中风险评分开始抗凝治疗。如果 AHREs 在提前预定的时间段内未再复发,口服抗凝治疗终止。有 34.8%(945)的患者发生 AHREs,其中有 264 例符合研究的抗凝指征并接受抗凝治疗。2 组的临床主要事件发生率[2.4/(100 患者 $\times$ 年 vs. 2.3/(100 患者 $\times$ 年)]及风险比(HR=1.06;95%CI=0.75~1.51;P=0.732),差别无统计学意义。

然而,IMPACT 研究中的口服抗凝药是维生素 K 拮抗剂,NOACs 有着起效更快、颅内出血相对较少等优点,NOACs 在 AHREs 患者的卒中预防中是否获益暂不清楚。目前 ARTESiA 研究<sup>[2]</sup>正在进行中,研究拟纳入 4 000 例植入起搏器/除颤器、高卒中风险(CHA2DS2VASc 评分 $\geq 3$ )的患者。亚临床 AF 定义为房率>175/min,持续时间 $\geq 6$  min,无 1 次持续时间>24 h。亚临床 AF 至少 1 次有体表心电图的证实(除非持续时间 $\geq 6$  h)。试验组接受阿哌沙班治疗,对照组接受阿司匹林治疗。主要有效终点是缺血性卒中和栓塞事件的总和,主要安全终点是主要出血的发生率。另有 NOAH-AFNET 研究<sup>[36]</sup>拟纳入年龄 $\geq 65$ 岁,至少 1 项 CHA2DS2VASc 风险的 AHREs 的患者,旨在比较依度沙班与阿司匹林或安慰剂(依



据患者抗血小板指征而定)减少 AHREs 卒中和栓塞事件的发生风险。

## 5 远程家庭心电监测在亚临床 AF 中的运用

远程心电持续监测对 AF 心律自动化警报,便于无症状、门诊随访不规则的患者家庭心电监测随访,为早期 AF 心律的检测提供条件,可能减少潜在的卒中、心衰、死亡风险<sup>[8]</sup>。

2007 年发表在 Pacing Clin Electrophysiol 的全球家庭心电监测数据<sup>[37]</sup>分析结果显示,11 624 例 CIED 的患者进行了 3 004 763 次心电传输,超过 60%的心电警报是来自起搏器和带除颤器的心脏再同步代治疗的 AF 心律,接近 10%是来自双腔除颤器的 AF 心律。远程心电监测对于真正的 AF 心律有 95%的敏感性<sup>[38]</sup>,90%的 AF 警报无临床症状<sup>[39]</sup>。TRUST 研究<sup>[40]</sup>纳入 1 339 例植入除颤器的患者随访 15 个月。远程心电组监测到 AF 心律为随访 5.5 d,常规心电组为随访 40 d 监测到 AF 心律。CONNECT 研究<sup>[41]</sup>(纳入 1 997 例植入除颤器的患者随访 15 个月)结果显示,远程心电监测到长达 12 h 的 AF 心律后做出临床处理时间间隔比常规心电随访缩短 8 倍(3 d vs. 24 d)。远程心电监测在 AF 的早期发现及处理中有明显优势。基于上述大量高质量临床试验的证据,美国心律学会 HRS 在 2015 年的远程监测共识声明 (Remote Monitoring Consensus Statement Recommendation)<sup>[42]</sup>中对远程心电监测在早期 AF 心律的检测及量化的应用为 I 级推荐, A 级证据。

此外,从远程心电监测系统中可获得心电活动的大量信息,如发作时间、心室率、详细的心电图、AF 负荷、AF 发作直方图及日志等。心电报警需要在随访患者过程中根据患者病情变化进行个体化设置,以增加有临床意义的心律失常检出率。远程持续心电监测可用于随访患者的治疗效果,根据病情变化早期调整用药方案,如帮助临床医生决定患者是否可开始或中止抗凝治疗。

## 6 小结与展望

随着心电监测技术的进步,在未来的临床实践中亚临床 AF 将会有更高的检出率。已有临床研究结果表明,AHREs 与卒中及栓塞事件有明确相关性,且卒中风险在 AHREs 患者中需要进一步认识和管理。目前仍有一些问题待解决:①未来的临床研究需要对 AHREs 有标准的定义及诊断方式,避免在不同研究中产生相关异质性。②AHREs 的病理生理过程、预后意义、与卒中是否为直接因果关系,目前仍不完全清楚。③在 AHREs 患者中,口服抗凝治疗对于卒中预防是否获益。期待 ARTESiA、STROKE-AF、NOAH-AFNET 等前瞻性临床研究的结果,以指导临床实践。此外,远程家庭心电监测是一种可在患者日常生活中应用、早期检出 AHREs 的有效途

径。但仍需更多的临床研究进一步探索远程心电监测对于 AHREs 患者在卒中预防等方面的应用价值。

## 参 考 文 献

- [1] Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study)[J]. American Journal of Cardiology, 1994, 74(3):236-241.
- [2] Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) trial[J]. Am Heart J, 2017, 189:137-145.
- [3] 贺嘉, 方丕华. 亚临床心房颤动与隐源性卒中[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(4):310-312.
- [4] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2012, 33(21):2719-2747.
- [5] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(21):e1-76.
- [6] Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, et al. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack[J]. Stroke, 2004, 35(7):1647-1651.
- [7] Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study[J]. Stroke, 2013, 44(12):3357-3364.
- [8] Renato PR, Glotzer TV. Home screening for detecting subclinical atrial fibrillation[J]. J Atr Fibrillation, 2015, 8(4):1326.
- [9] Defaye P, Dournaux F, Mouton E, et al. Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: the AIDA study. The AIDA Multicenter Study Group. Automatic Interpretation for Diagnosis Assistance[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1998, 21(1 Pt 2):250-255.
- [10] Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke[J]. N Engl J Med, 2012, 366(2):120-129.
- [11] Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention[J]. Europace, 2017, 19(2):169-179.
- [12] Quinn FR, Gladstone D. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community[J]. Curr Opin Cardiol, 2014, 29(1):28-35.
- [13] Mittal S, Kraus S, Meyer T, et al. Frequency, duration, and predictors of newly-diagnosed atrial fibrillation following dual-chamber pacemaker implantation in patients without a previous history of atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(4):450-453.
- [14] Seidl K, Meisel E, Vanagt E, et al. Is the atrial high rate episode diagnostic feature reliable in detecting paroxysmal episodes of atrial

- tachyarrhythmias? [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998, 21(4 Pt 1): 694–700.
- [15] Etgen T, Hochreiter M, Mundel M, et al. Insertable cardiac event recorder in detection of atrial fibrillation after cryptogenic stroke: an audit report [J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 200–209.
- [16] Cotter PE, Martin PJ, Ring L, et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke [J]. *Neurology*, 2013, 80(17): 1546–1550.
- [17] Glotzer TV, Ziegler PD. Cryptogenic stroke: is silent atrial fibrillation the culprit? [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(1): 234–241.
- [18] Jorfida M, Antolini M, Cerrato E, et al. Cryptogenic ischemic stroke and prevalence of asymptomatic atrial fibrillation: a prospective study [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014, 17(12): 863–869.
- [19] Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2478–2486.
- [20] Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST) [J]. *Circulation*, 2003, 107(12): 1614–1619.
- [21] Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, et al. Holter–electrocardiogram–monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find–AF RANDOMISED): an open–label randomised controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(40): 282–290.
- [22] Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72–hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study [J]. *Stroke*, 2013, 44(12): 3357–3364.
- [23] Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a case–control study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8): 1405–1411.
- [24] Bernstein RA, Kamel H, Granger CB, et al. Stroke of Known Cause and Underlying Atrial Fibrillation (STROKE–AF) randomized trial: design and rationale [J]. *Am Heart J*, 2017, 190: 19–24.
- [25] 董佳佳, 程康安. 亚临床心房颤动的认识与进展 [J]. *中国心血管杂志*, 2017, 22(5): 373–376.
- [26] Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(5): 474–480.
- [27] Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(10): 1913–1920.
- [28] Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device–detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10 000 patients from the SOS AF project (stroke prevention strategies based on atrial fibrillation information from implanted devices) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(8): 508–516.
- [29] Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the management of atrial fibrillation [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(10): 1114–1130.
- [30] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with E–ACTS [J]. *Europace*, 2016, 18(11): 1609–1678.
- [31] Chen–Scarabelli C, Scarabelli TM, Ellenbogen KA, et al. Device–detected atrial fibrillation: what to do with asymptomatic patients? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(3): 281–294.
- [32] Glotzer TV, Ziegler PD. Does atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices have clinical relevance? [J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(2): 271–281.
- [33] Ott P. Subclinical atrial fibrillation: a new entity and what it means? [J]. *J Electrocardiol*, 2016, 49(6): 773–774.
- [34] Singer D, Ziegler P, Schmitt S, et al. Paroxysmal atrial fibrillation poses a large but transient increase in ischemic stroke risk: a case crossover study [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, 65(10): A314.
- [35] Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(26): 1660–1668.
- [36] Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: rationale and design of the non–vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial high rate episodes (NOAH–AFNET 6) trial [J]. *Am Heart J*, 2017, 190: 12–18.
- [37] Lazarus A. Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007, 30(s1): 2–12.
- [38] Ricci RP, Morichelli L, D’Onofrio A, et al. Effectiveness of remote monitoring of CIEDs in detection and treatment of clinical and device–related cardiovascular events in daily practice: the Home Guide Registry [J]. *Europace*, 2013, 15(7): 970–977.
- [39] Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Remote control of implanted devices through home monitoring technology improves detection and clinical management of atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2009, 11(1): 54–61.
- [40] Varma N, Epstein AE, Irimpen A, et al. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter defibrillator follow–up: the Lumos–T Safely Reduces Routine Office Device Follow–up (TRUST) trial [J]. *Circulation*, 2010, 122(4): 325–332.
- [41] Crossley GH, Boyle A, Vitense H, et al. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(10): 1181–1189.
- [42] Slotwiner D, Varma N, Akar JG, et al. HRS expert consensus statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(7): e69–100.