

# 心脏磁共振在检测自身免疫性风湿疾病心脏受累中的应用进展

徐源蔚 陈玉成

(四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041)

**【摘要】**自身免疫性风湿疾病可累及心血管系统,包括冠状动脉、心肌、传导系统等,其临床表现往往隐匿或无典型特征,是自身免疫性风湿疾病不良预后的主要原因之一。心脏磁共振以其非侵入性、无辐射、可定量评估心脏功能与心肌组织学特征等特点近年来被较多地应用于对自身免疫性风湿疾病患者心脏受累的早期识别与动态监测,对于患者的诊断、危险评估、临床决策均有重要意义。现综述近年来心脏磁共振对自身免疫性风湿疾病患者心脏受累评价的最新进展。

**【关键词】**心脏磁共振;自身免疫性风湿疾病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.005

## Application of Cardiac Magnetic Resonance in Detecting Cardiac Involvement in Autoimmune Rheumatic Disease

XU Yuanwei, CHEN Yucheng

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

**【Abstract】**Autoimmune rheumatic disease(ARD) can affect the cardiovascular system, including coronary artery, myocardium and conduction system, while its manifestations are often clinically silent or atypical. The cardiac involvement can be one of the main causes of the adverse prognosis of ARD. Cardiac magnetic resonance has been widely used in the early identification and dynamic monitoring of cardiac involvement in ARD patients in recent years because of its non-invasive, radiation-free, quantifiable evaluation of cardiac function and myocardial tissue characteristics, which is of great significance for patients' diagnosis, risk stratification and clinical decision-making. In this review, we described the recent progress in the evaluation of cardiac involvement in ARD patients by cardiac magnetic resonance techniques.

**【Key words】**Cardiac magnetic resonance imaging; Autoimmune rheumatic disease

自身免疫性风湿疾病(autoimmune rheumatic disease, ARD)又被称为系统性结缔组织疾病,指由于机体免疫系统不恰当激活对自身抗原发生免疫反应导致自身组织损伤,累及多器官系统的全身性系统受累疾病<sup>[1]</sup>。其中可能导致心脏损害的 ARD 包括:系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性硬化症(systemic sclerosis/scleroderma, SSc)、抗磷脂综合征、强直性脊柱炎、特发性炎性肌病[包括皮肌炎(dermatomyositis, DM)、多发性肌炎(polymyositis, PM)、包涵体性肌炎、血管炎、结节病(sarcoidosis, SRC)等<sup>[2]</sup>。心脏受累被认为

是 ARD 死亡的最主要原因之一,但由于其非特异性与隐匿性的临床表现,在 ARD 中心脏受累常被“忽略”或在出现明显心脏症状后才引起临床重视,目前尚缺乏有效的早期识别并监测 ARD 患者心脏情况的有效手段。此外,ARD 患者多为青年女性,在传统心血管风险评估模型中常被归于“低风险”人群,这进一步降低了对患者进行全面心脏评估和持续监测的意识<sup>[3]</sup>。

目前常用来评估的手段(包括心电图、心脏彩超及冠状动脉 CT 等)存在很大的局限性,包括敏感性较低、不能检测心肌的水肿、纤维化以及微血管病变。心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)可无创

性地检测心肌组织学特征改变,在检测 ARD 患者早期心肌损害中具有独特的优势。随着 CMR 组织学钆对比剂晚期延迟强化 (late gadolinium enhancement, LGE) 以及定量评价包括 T1 mapping、T2 mapping 等技术的发展,使其可检测心肌局灶性纤维化、心肌细胞外间质弥漫性心肌水肿和纤维化,为发现和探究 ARD 患者病程早期心脏受累可能的病理生理机制提供了重要的途径<sup>[4-6]</sup>。现就 CMR 在检测 ARD 早期心脏损害中的研究进展进行综述。

1 ARD 心脏受累的病理生理改变

以往的研究表明在 ARD 中出现血管内皮功能障碍、血脂异常以及凝血功能障碍会加速动脉粥样硬化的进程并造成心血管并发症<sup>[7]</sup>。此外有人提出慢性炎症过程可导致血管壁损伤,引起血管内皮功能障碍而激活自身免疫过程,加速了动脉粥样硬化过程及增加斑块的不稳定性和破裂风险,使得心血管事件发生增加<sup>[8-9]</sup>。另有观点认为,尽管传统心血管危险因素如高血压、血脂异常以及胰岛素抵抗在 ARD 患者中更为普遍,但其增加的程度不足以解释 ARD 中心血管疾病的发生率<sup>[10]</sup>。因此全身炎症与动脉硬化之间的确切关系还有待进一步研究。

目前越来越多研究认为以非缺血性血管和心肌损伤为特征的炎症途径是导致 ARD 患者早期心脏受累的最重要原因<sup>[9]</sup>。自身免疫性心肌炎的实验模型发现心肌蛋白的自身免疫过程是导致心脏炎症和心力衰竭进展的主要原因<sup>[11]</sup>。免疫复合物在心肌微循环和血管周围的沉积引起心肌损伤激活机体免疫系统,导致心肌坏死以及心肌持续炎症反应<sup>[12]</sup>。与病毒性心肌炎相类似,心肌坏死发生替代性纤维化而产生瘢痕,同时慢性炎症反应致间质纤维化,使得 ARD 患者逐渐出现心脏长大最终导致心力衰竭<sup>[13]</sup>。炎症性心肌病以炎症细胞的浸润以及心肌细胞的变性和坏死为特征,在导致 ARD 心脏受累中的作用得到越来越多的重视<sup>[14]</sup>。通常炎症性的心肌受累缺乏特异性症状而诊断较迟,导致不可逆的心肌损害而出现严重并发症<sup>[15]</sup>。

此外,由于 ARD 患者合并肺间质纤维化以及肺静脉阻塞性疾病而导致肺动脉高压也是其心脏受累的病理生理过程之一。5% ~ 15% 的 ARD 患者可出现肺动脉高压,其治疗反应较特发性肺动脉高压差,预后不佳<sup>[16]</sup>。

2 CMR 对 ARD 心脏受累的主要评估手段

CMR 是一种非侵入性、可任一平面成像、无辐射、重复性佳并且可评估心肌组织学特征的 cardiac 成像技术。CMR 不仅可用于评估已出现明显心肌缺血、心力衰竭、心律失常等表现的 ARD 患者的心脏病理生理改变,也

可用于评价隐匿性心肌损伤,包括心肌水肿、心肌及血管炎症、局灶性以及弥漫性间质纤维化等<sup>[17]</sup>。此外,对于拟诊肺动脉高压的 ARD 患者,CMR 和心脏彩超相对于 CT 具有更大的诊断价值与预后价值<sup>[16]</sup>。

CMR 评估 ARD 心脏受累的主要序列、指标及可能出现的异常表现总结如表 1。其中 CMR 亮血 (steady-state free precession, SSFP) 电影序列可显示心脏运动,并准确测量左右心室容积、射血分数以及左室心肌质量。

表 1 CMR 评价 ARD 患者心脏受累的主要评价指标及意义			
磁共振序列	评价目标	评价指标	评价意义
电影序列	心室容积	LVEDV、LVESV	LV 和/或 RV 扩大
		RVEDV、RVESV	
	心室整体收缩功能	LVEF、RVEF	射血分数降低
	心室局部收缩功能	心室局部运动情况	运动异常,间隔反常运动
LGE	心肌应变	周向应变	心脏早期功能损害
		径向应变	
		长轴应变	
T1 mapping	纤维化	LGE 阳性, LGE 占整体心肌质量百分比	心肌局灶性替代性纤维化,心肌瘢痕
T1 mapping	心肌损害	Native T1, ECV	间质纤维化,心肌炎症,心肌浸润性病变
T2 mapping	心肌炎症、水肿	T2	心肌炎症、水肿
	阻塞性冠状动脉病变	冠状动脉分布的局部灌注缺损	缺血性心肌病
负荷灌注	冠状动脉微循环内皮功能	内膜下环状灌注缺损	微循环病变

注: LVEDV: 左室舒张末容积; LVESV: 左室收缩末容积; RVEDV: 右室舒张末容积; RVESV: 右室收缩末容积; LVEF: 左室射血分数; RVEF: 右室射血分数; T1 mapping: 纵向弛豫时间定量; T2 mapping: 横向弛豫时间定量; Native T1: 造影剂前 T1 mapping。

此外,基于心脏 SSFP 电影序列的特征追踪技术 (feature tracking, FT) 通过追踪心内外膜在心动周期的相对运动评价心肌应变,用于评估心脏早期功能改变。CMR 灌注成像尤其是负荷心肌灌注则可评估是否存在可诱导的心肌缺血。目前 CMR 最常评估的心肌组织学特性是心肌水肿和心肌纤维化。T2 加权像是最常用于检测心肌水肿的技术,其信号强度与心肌组织内的含水量相关。当组织含水量增加时, T2 (横

向弛豫时间)延长,在图像上表现为 T2 加权像高信号,从而与周围正常组织区分。CMR 的 LGE 显像可非侵入性判断心肌活性,检测心肌纤维化或心肌瘢痕。近年来新的组织学定量 T1 mapping 和 T2 mapping 技术逐渐运用于心肌损害的评价中。T1 mapping 技术主要采用运动自动校正反转恢复序列(modified look and locker inversion recovery sequence, MOLLI),分别在造影剂前后根据三次反转时间对心肌进行采样,拟合形成 T1 弛豫曲线,从而得到定量的 T1 值<sup>[18]</sup>,主要包括初始 T1、强化后 T1 以及细胞外间质容积分数(extracellular volume, ECV)。T2 mapping 技术是基于 T2-prepared SSFP 序列,将三次不同 T2 准备时间所形成的图像进行合成,生成 T2 衰减曲线,从而定量计算出各处心肌组织的 T2 值。T2 mapping 技术的发展也克服了 T2 加权图像存在的不足,无需骨骼肌或正常心肌作为对照,可用于定量评估心肌水肿。但目前 CMR 组织定量技术还存在受场强、序列、心率等因素影响,且尚缺乏正常参考值,其临床应用仍有待进一步研究。

### 3 CMR 检测 ARD 心脏受累的研究进展

#### 3.1 SLE

Seneviratne 等<sup>[19]</sup>研究发现在 SLE 患者中约 37% 存在延迟强化,且最多累及间隔中层心肌。另有研究发现儿童 SLE 患者的 LGE 主要表现为外膜下强化,而成人 SLE 患者最多表现为内膜下或透壁强化,且 CMR 检测儿童患者(6/25)出现 LGE 的概率低于成人患者(12/25)<sup>[20]</sup>。Ishimori 等<sup>[21]</sup>利用 CMR 心肌负荷灌注发现在出现胸痛症状而无明显冠状动脉阻塞的 SLE 患者中出现负荷灌注异常,提示存在冠状动脉微循环障碍。在利用 CMR 首过灌注对比 SLE 患者、冠心病患者以及正常对照的冠状动脉强化的研究发现,SLE 患者表现为弥散的冠状动脉强化,而冠心病患者表现为局灶的冠状动脉强化,提示 SLE 患者弥漫性冠状动脉血管炎症的存在<sup>[22]</sup>。近来,研究发现无心脏受累症状的 SLE 患者即出现 Native T1、ECV 以及 T2 值的升高,提示在 SLE 患者早期出现心肌水肿及弥漫性纤维化<sup>[23]</sup>。Hinojar 等<sup>[24]</sup>在拟诊狼疮性心肌炎的 SLE 患者中在进行抗炎治疗后,发现心肌 Native T1 和 T2 值显著降低,提示 CMR 组织定量技术可为自身免疫性心肌炎治疗的反应提供有效的监测手段。

#### 3.2 SSc

研究发现 SSc 患者常于室间隔及右室插入部见 LGE<sup>[25]</sup>,且 LGE 与 SSc 患者预后相关<sup>[26]</sup>。此外,CMR 灌注成像发现在无症状 SSc 患者存在灌注缺损及低灌注现象,证实在 SSc 患者早期存在微循环障碍及心肌低氧<sup>[27]</sup>。T1 mapping 和 T2 mapping 组织定量技术同

样可检测无明显心脏受累表现的 SSc 患者的早期心肌损害,提示可能存在心肌弥漫性间质纤维化及炎症<sup>[28]</sup>。Kobayashi 等<sup>[29]</sup>基于 CMR-FT 技术在无心脏症状的 SSc 患者检测心肌应变,发现早期 SSc 患者即出现心肌应变值的降低,提示心脏受累及早期功能改变。

#### 3.3 RA

RA 患者中发现较正常对照有显著升高的 Native T1、ECV 以及 T2 值,且与 LGE 无关,提示在 RA 患者中早期心肌炎症及纤维化的存在<sup>[30]</sup>。同时有研究发现 RA 患者中升高的 Native T1 及 ECV 值与心肌应变存在相关性<sup>[31]</sup>。

#### 3.4 特发性炎性肌病

研究发现,约 56.3% 的 PM/DM 患者在 CMR 上可观察到 LGE<sup>[32]</sup>。最近研究也发现在无明显心脏受累症状且左室射血分数正常的 PM/DM 患者可出现 Native T1 以及 ECV 的升高,且与患者尿钠素水平相关,提示 PM/DM 患者的早期心肌损害<sup>[33]</sup>。近期研究还发现 CMR 能同时检测出 PM/DM 患者中骨骼肌也有 T1、T2、ECV 值升高等组织特征学变化,这是重要的 CMR 心脏外发现,也可帮助与心肌炎患者之间的鉴别诊断<sup>[34]</sup>。

#### 3.5 血管炎

CMR 在评估血管炎患者中心脏受累方面有着重要的价值,包括巨细胞动脉炎<sup>[35]</sup>、Kawasaki 血管炎以及肉芽肿性血管炎<sup>[36]</sup>,可评估患者的结构、功能、灌注以及纤维化。此外,研究发现在肉芽肿性血管炎中,CMR 可检测尚无心脏受累症状且心电图正常患者的心脏异常<sup>[37]</sup>。

#### 3.6 SRC

CMR 检查中发现 LGE 阳性可提高 SRC 患者中心脏受累的检测敏感性<sup>[38]</sup>,且是患者心律失常、心源性死亡等不良事件的预后因子<sup>[39]</sup>。研究也同样证实 T1 mapping、T2 mapping 能检测 SRC 患者早期心肌炎症及纤维化<sup>[40]</sup>,同时可作为免疫治疗对于心脏损伤的效果监测手段。

### 4 总结

心脏受累在 ARD 患者中普遍存在,其相关临床症状往往隐匿且缺乏特异性,心血管系统的受累往往是 ARD 患者发生不良预后的主要原因之一。非缺血性炎症反应是 ARD 患者,尤其是无明显心脏受累症状的亚临床阶段患者中常见的病理生理改变。CMR 可无创性定量评估心脏组织学特征改变,为早期检测 ARD 患者心脏受累、监测病情进展以及指导治疗提供重要的手段。未来仍需进一步的研究,结合影像学表现、病理生理改变以及临床生物标志物等多个方面为评估及监测 ARD 患者心血管系统受累情况提供最佳的临床方案。

## 参考文献

- [1] Goldblatt F, Neill SGO. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases[J]. *Lancet*, 2013, 382(9894):797-808.
- [2] Hollan I, Luigi P, Ahearn JM, et al. Autoimmunity reviews cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(10):1004-1015.
- [3] Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE[J]. *Nat Publ Gr*, 2011, 7(7):399-408.
- [4] Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, (5):102-110.
- [5] Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, et al. T1 mapping basic techniques and clinical applications[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(1):67-81.
- [6] Nadjiri J, Nieberler H, Hendrich E, et al. Performance of native and contrast-enhanced T1 mapping to detect myocardial damage in patients with suspected myocarditis; a head-to-head comparison of different cardiovascular magnetic resonance techniques[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 33(4):539-547.
- [7] Soltész P, Kerekes G, Dér H, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases; considerations of prevention and treatment[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(7):416-425.
- [8] Cohen Tervaert JW. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013, 27(1):33-44.
- [9] Arida A, Proterogerou AD, Kitas GD, et al. Systemic inflammatory response and atherosclerosis; the paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7):1-27.
- [10] Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(10):2331-2337.
- [11] Chico-calero I, Barreiro O, Lo E, et al. CD69 limits the severity of cardiomyopathy after autoimmune myocarditis[J]. *Circulation*, 2010, 122(14):1396-1404.
- [12] Machino-ohsuka T, Tajiri K, Kimura T, et al. Tenascin-C aggravates autoimmune myocarditis via dendritic cell activation and Th17 cell differentiation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6):e001052.
- [13] Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(1):15-26.
- [14] Mavrogeni SI, Kitas GD, Dimitroulas T, et al. Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: current status and recommendations for use[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 217:135-148.
- [15] Ristic AD, Maksimovic R, Simeunovic DS, et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases[J]. *Rheumatology*, 2006, 45 Suppl(4):39-42.
- [16] Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2013, 144(4):1346-1356.
- [17] Mayr A, Kitterer D, Latus J, et al. Evaluation of myocardial involvement in patients with connective tissue disorders; a multi-parametric cardiovascular magnetic resonance study[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2016, 18(1):67.
- [18] Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart; accuracy and precision[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014, 16:2.
- [19] Seneviratne MG, Grieve SM, Figtree GA, et al. Prevalence, distribution and clinical correlates of myocardial fibrosis in systemic lupus erythematosus; a cardiac magnetic resonance study[J]. *Lupus*, 2016, 25(6):573-581.
- [20] Mavrogeni S, Servos G, Smerla R, et al. Cardiovascular involvement in pediatric systemic autoimmune diseases; the emerging role of noninvasive cardiovascular imaging[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2015, 13(6):371-381.
- [21] Ishimori ML, Martin R, Berman DS, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(1):27-33.
- [22] Chowiecnyk P, Nagel E, Botnar RM, et al. Coronary vessel wall contrast enhancement imaging as a potential direct marker of coronary involvement[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(8):762-770.
- [23] Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2):295-301.
- [24] Hinojar R, Foote L, Sangle S, et al. Native T1 and T2 mapping by CMR in lupus myocarditis; disease recognition and response to treatment[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222:717-726.
- [25] Sano M, Satoh H, Suwa K, et al. Characteristics and clinical relevance of late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance in patients with systemic sclerosis[J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(6):779-788.
- [26] McGlinchey EL, Oyesiku L, Diaz KM, et al. Left ventricle replacement fibrosis detected by CMR associated with cardiovascular events in systemic sclerosis patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(6):703-705.
- [27] Gyllenhammar T, Kanski M, Engblom H, et al. Decreased global myocardial perfusion at adenosine stress as a potential new biomarker for microvascular disease in systemic sclerosis; a magnetic resonance study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1):16.
- [28] Barison A, Gargani L, de Marchi D, et al. Early myocardial and skeletal muscle interstitial remodelling in systemic sclerosis; insights from extracellular volume quantification using cardiovascular magnetic resonance[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(1):74-80.
- [29] Kobayashi Y, Kobayashi H, Giles JT, et al. Detection of left ventricular regional dysfunction and myocardial abnormalities using complementary cardiac magnetic resonance imaging in patients with systemic sclerosis without cardiac symptoms; a pilot study[J]. *Intern Med*, 2016, 55(3):237-243.
- [30] Greulich S, Mayr A, Kitterer D, et al. Advanced myocardial tissue characterisation by a multi-component CMR protocol in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(11):4639-4649.
- [31] Ferreira VM, Hil DP, Matthews PM, et al. Diffuse myocardial fibrosis and inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(5):526-536.
- [32] Mavrogeni S, Douskou M, Manoussakis MN. Contrast-enhanced CMR imaging reveals myocardial involvement in idiopathic inflammatory myopathy without cardiac manifestations[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(12):1324-1325.
- [33] Yu L, Sun J, Sun J, et al. Early Detection of myocardial involvement by T1 mapping of cardiac MRI in idiopathic inflammatory myopathy[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 40(8):415-422.
- [34] Huber AT, Bravetti M, Lamy J, et al. Non-invasive differentiation of idiopathic inflammatory myopathy with cardiac involvement from acute viral myocarditis using cardiovascular magnetic resonance imaging T1 and T2 mapping[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20(1):11.
- [35] Mavrogeni S, Dimitroulas T. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 42(4):401-412.
- [36] Mavrogeni S, Bratis K, Karanasios E, et al. CMR evaluation of cardiac involvement during the convalescence of Kawasaki disease prosthetic heart valve ring thrombosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(10):1140-1141.
- [37] Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199:170-179.
- [38] Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis[J]. *Circulation*, 2009, 120(20):1969-1977.
- [39] Murtagh G, Laffin LJ, Beshai JF, et al. Cardiomyopathies prognosis of myocardial damage in sarcoidosis patients[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(1):e003738.
- [40] Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, et al. T1 and T2 mapping in recognition of early cardiac involvement in systemic sarcoidosis[J]. *Radiology*, 2017, 285(1):63-72.