

- training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(10): 1466-1469.
- [12] Cahalin LP, Arena R, Guazzi M, et al. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes [J]. Exp Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(2): 161-177.
- [13] Marco E, Ramirez-Sarmiento AL, Coloma A, et al. High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized trial [J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(8): 892-901.
- [14] Plentz RD, Sbruzzi G, Ribeiro RA, et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials [J]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2012, 99(2): 762-771.
- [15] Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, et al. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness [J]. Am Heart J, 2009, 158(5): 768.e1-7.
- [16] Montemezzo D, Fregonezi GA, Pereira DA, et al. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(7): 1398-1407.
- [17] Mandic S, Myers J, Selig SE, et al. Resistance versus aerobic exercise training in chronic heart failure [J]. Curr Heart Fail Rep, 2012, 9(1): 57-64.
- [18] Mandic S, Myers J, Selig SE, et al. Resistance exercise training in patients with heart failure [J]. Curr Heart Fail Rep, 2012, 9(1): 57-64.
- [19] Dean AS, Libonati JR, Madonna D, et al. Resistance training improves vasoreactivity in end-stage heart failure patients on inotropic support [J]. J Cardiovasc Nurs, 2011, 26(3): 218-223.
- [20] Savage PA, Shaw AO, Miller MS, et al. Effect of resistance training on physical disability in chronic heart failure [J]. Med Sci Sports Exerc, 2011, 43(8): 1379-1386.
- [21] Palevo G, Keteyian SJ, Kang M, et al. Resistance exercise training improves heart function and physical fitness in stable patients with heart failure [J]. J Cardiopulm Rehab Prev, 2009, 29(5): 294-298.
- [22] Hwang CL, Chien CL, Wu YT. Resistance training increases 6-minute walk distance in people with chronic heart failure: a systematic review [J]. J Physiother, 2010, 56(2): 87-96.
- [23] Spruit MA, Eterman RM, Hellwig VA, et al. Effects of moderate-to-high intensity resistance training in patients with chronic heart failure [J]. Heart, 2009, 95(17): 1399-1408.
- [24] Meyer K, Leblanc MC. Aquatic therapies in patients with compromised left ventricular function and heart failure [J]. Clin Invest Med, 2008, 31(2): E90-97.
- [25] Teffaha D, Mourot L, Vernochet P, et al. Relevance of water gymnastics in rehabilitation programs in patients with chronic heart failure or coronary artery disease with normal left ventricular function [J]. J Card Fail, 2011, 17(8): 676-683.
- [26] Mourot L, Teffaha D, Bouhaddi M, et al. Exercise rehabilitation restores physiological cardiovascular responses to short-term head-out water immersion in patients with chronic heart failure [J]. J Cardiopulm Rehab Prev, 2010, 30(1): 22-27.
- [27] Adams V, Schuler G. Heart failure: exercise training—a magic bullet for chronic heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9(12): 677-678.
- [28] Duncan K, Pozehl B, Hertzog M, et al. Psychological responses and adherence to exercise in heart failure [J]. Rehabil Nurs J, 2014, 39(3): 130-139.
- [29] Brady S, Purdham D, Oh P, et al. Clinical and sociodemographic correlates of referral for cardiac rehabilitation following cardiac revascularization in Ontario [J]. Heart Lung, 2013, 42(5): 320-325.
- [30] Wong WP, Feng J, Pwee KH, et al. A systematic review of economic evaluations of cardiac rehabilitation [J]. BMC Health Serv Res, 2012, 12: 243.

收稿日期: 2015-08-19

## 主动脉窦瘤破裂的介入治疗进展

朱静怡 迟迪 刘向兰 吴健 孙勇 综述

(哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

## Progress in Transcatheter Interventional Treatment of Ruptured Sinus of Valsalva Aneurysm

ZHU Jingyi, CHI Di, LIU Xianglan, WU Jian, SUN Yong

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0538-04

中图分类号: R543.1; R540.4<sup>+</sup>6

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.004

**摘要:** 主动脉窦瘤又称 Valsalve 窦动脉瘤, 是一种少见的心血管畸形。主动脉窦瘤破裂前, 多无明显症状与体征, 而一旦破裂即会对心功能产生严重的影响, 可危及患者生命, 故应尽早进行治疗。既往对于主动脉窦瘤破裂的治疗多采用心内直视修补术,

**作者简介:** 朱静怡(1989—), 在读硕士, 主要从事冠心病及先天性心脏病介入治疗研究。Email: zhujingyi0619@126.com

**通信作者:** 孙勇(1969—), 主任医师, 博士, 主要从事冠心病及先天性心脏病介入治疗研究。Email: ssunyyong@126.com

但存在外科手术和体外循环的风险,且对患者创伤较大。近年证实经导管介入治疗主动脉窦瘤破裂是一项安全有效的技术,对于适合进行介入治疗的患者,可取代外科手术治疗。

**关键词:** 主动脉窦瘤破裂;介入治疗;临床应用;疗效评价

**Abstract:** Aortic sinus aneurysm, also known as Valsalva sinus aneurysm, is a rare cardiovascular malformation. There are no obvious signs and symptoms before the rupture of aortic sinus aneurysm, however, once happens, it will exert a serious impact on the heart function, in the worst case scenario, it can endanger the patient's life. So it should be treated as soon as possible. Previous treatment for the rupture of aortic sinus aneurysm often adopts intra-cardiac repairing under direct vision, which has risks of surgery and extracorporeal circulation, while being a large trauma to the patient. In recent years, it has proved that transcatheter interventional treatment of ruptured aortic sinus aneurysm is a safe and effective technique. It can replace surgical treatment for patients that are suitable for interventional therapy.

**Key words:** ruptured sinus of Valsalva aneurysm; transcatheter interventional treatment; clinical application; evaluation

主动脉窦瘤又称 Valsalve 窦动脉瘤,大多数系先天性,较少见。发病率东方人高于西方人<sup>[1]</sup>。在中国发病率为 1.2% ~ 1.8%,在西方为 0.14% ~ 0.96%。多在 20~40 岁发病,儿童发病少,男性多于女性。窦瘤形成主要是因主动脉窦的先天发育缺陷,在主动脉内高压血流的冲击下,壁变薄而脆弱,以至形成囊袋状突起。以右冠状动脉窦发病率最高,占 88.4%,无冠状动脉窦次之,很少发生在左冠状动脉窦。瘤体未破裂时不引起血流动力学变化,患者也无明显症状及临床体征,直到瘤体破裂后才被发现。某些外部原因,如剧烈运动、外伤、感染性心内膜炎等,使主动脉内压骤然增高,使菲薄的瘤壁发生破裂,穿入邻近的心腔,造成血液分流的瘘。迅速出现大量的左向右分流,使心腔容量负荷增加,引起急性进行性心功能不全,继而可发生心力衰竭或猝死,预后不良,需及时诊治。

主动脉窦瘤破裂(ruptured sinus of Valsalva aneurysm, RSVA)的传统治疗方法多采用心内直视修补术,但存在外科手术和体外循环的风险,且对患者创伤较大。通过曾行介入治疗和外科手术治疗的 RSVA 患者的对比研究发现,外科手术经常合并有更严重的主动脉反流以及手术相关副损伤,包括感染性心内膜炎、主动脉瓣损伤、破裂口增大,甚至破裂复发等<sup>[2]</sup>。自 1994 年 Cullen 等<sup>[3]</sup>运用 Rashkind 伞经皮导管成功封堵 RSVA 至今,国内外文献报道采用介入方式封堵 RSVA 的病例逐渐增多。

## 1 介入治疗 RSVA 的适应证和禁忌证

### 1.1 适应证

(1) 理想适应证:经胸超声心动图(TTE)及经食管超声心动图(TEE)证实主动脉窦瘤破口存在,且为主动脉右冠状动脉窦到右心室水平的左向右分流,瘤体未累及瓣环或主动脉瓣,窦瘤破口边缘至主动脉瓣环距离 ≥ 7 mm,并且窦瘤破口距右冠状动脉开口 ≥ 5 mm,心功能可耐受手术,排除其他严重心脏畸形患者。(2) 相对适应证:RSVA 合并其他先天性心脏畸

形,但无右向左分流,心功能良好患者,可以慎重选择行介入治疗。

### 1.2 禁忌证

窦瘤破入左心房或左心室;严重肺动脉高压并已导致右向左分流者;合并其他不适于进行介入治疗的结构性心脏病和严重主动脉瓣关闭不全时;导管入路或封堵器安置处有血栓;合并感染性心内膜炎等。

然而,虽然窦瘤破入左心室既往被认为是介入治疗 RSVA 的禁忌证,但 Srivastava 等<sup>[4]</sup>仍采用 3 个动脉导管未闭封堵器(Amplatzer duct occluder, ADO)为一例 5 岁男患儿成功地同时封堵了 RSVA 以及合并的动脉导管未闭(PDA)与冠状动脉瘘。因此,关于介入治疗 RSVA 的适应证与禁忌证还需进一步探索。

## 2 介入方法

### 2.1 RSVA 的术前评估

通常先行超声心动图、右心导管检查、主动脉根部造影及心室造影。通过超声心动图可以对 RSVA 进行如下评估<sup>[5]</sup>,包括:(1)主动脉窦瘤瘤体形态;(2)破口的部位、大小、破入的心腔以及分流量;(3)明确其与冠状动脉开口的距离;(4)探查有无合并的结构性缺损;(5)明确有无其他合并症包括主动脉瓣脱垂及其关闭不全的程度以及感染性心内膜炎等。TTE 效果不佳时,可以考虑行 TEE 检查。升主动脉根部造影显示主动脉窦瘤的位置、大小及其破入的心腔,了解是否合并主动脉瓣关闭不全。主动脉根部造影需要 LAO 50° + 头 20°、RAO 45° 等多体位投照清晰显示破口情况,心室造影显示心内其他合并畸形。

### 2.2 RSVA 的介入治疗过程

封堵过程与介入封堵室间隔缺损(VSD)相类似。通常选择合适器械建立股动脉-升主动脉-主动脉窦瘤破口-右心室-右心房-下腔静脉-股静脉轨道,后经股静脉途径顺行,在透视下经股静脉顺行性引入输送鞘,并在 TTE 引导下置入合适的封堵器。此外,RSVA 破口的构造与膜部 VSD 大致相同,多数无明显粘连机化,部分甚至可见摆动的破口残端。因此,术中当导

管/鞘管通过破口后可能压迫较薄软的瘤壁导致破口变形加大,应再次用二维和彩色多普勒观测破口直径,帮助修正术前偏小的测值,选择恰当封堵器型号<sup>[6]</sup>。最后重复升主动脉造影,结合经 TTE 评价封堵效果并了解主动脉瓣及右冠状动脉开口功能状态,再行右冠状动脉造影,除外右冠状动脉开口受累,如无异常,释放封堵器。这种方法可以减少对股动脉的损伤,还能在封堵器释放前进行造影检查验证封堵效果,其操作安全性较高。

### 2.3 封堵器的选择

#### 2.3.1 Rashkind 封堵器及 Coil 弹簧圈

经皮导管介入封堵技术安全有效地治疗 RSVA 的关键是选择合适的患者和封堵装置。然而目前尚无专用于治疗 RSVA 的封堵器。早期被用于封堵的装置主要是 Rashkind 封堵器<sup>[7]</sup>及 Coil 弹簧圈<sup>[8]</sup>,有学者认为 Coil 弹簧圈用于较小的破口<sup>[8]</sup>,但这两种封堵装置主要通过股动脉逆行性置入,不仅操作复杂,且对动脉损伤较大,因此其应用范围受限。

#### 2.3.2 PDA 封堵装置

ADO 为目前应用于治疗 RSVA 最多的封堵器。ADO 被发现更加符合 RSVA 的形态学特点,且在动静脉轨道建立后,ADO 通过股静脉进入的过程更为方便与安全<sup>[9-11]</sup>。参考国内外文献,根据升主动脉造影显示窦瘤破口形态,按入口大于出口  $> 3 \text{ mm}$  定为漏斗形;入口大于出口  $\leq 3 \text{ mm}$  定为隧道形。漏斗形,根据造影测得的窦瘤出口最大径加 2~4 mm 为封堵器腰径;隧道形,根据造影测得的窦瘤入口径或出口径加 4~6 mm 为封堵器腰径<sup>[12]</sup>。

然而随着介入治疗 RSVA 的发展,以及病例报道的增多,ADO 逐渐暴露出一些不足之处。封堵治疗时,封堵器的置入必然会对局部解剖产生一定影响。正常主动脉瓣由左瓣、右瓣和后瓣组成,瓣膜相对的主动脉壁向外膨出,瓣膜与壁之间的腔隙称为主动脉窦(Valsalva 窦),可分为左窦、右窦和无冠状动脉窦。而冠状动脉口一般位于瓣膜游离缘以上,心室收缩、主动脉瓣开放时,瓣膜未贴附窦壁,血液可进入窦中形成小涡流,这样不仅有利于射血终止时主动脉瓣立即关闭,而且可以保证无论在心室收缩或舒张时均不影响足够的血液流入冠状动脉。而 PDA 封堵器突入主动脉窦多,且封堵器腰部对主动脉窦撑力大导致主动脉窦变形大,会对主动脉瓣功能及冠状动脉供血产生一定影响。此外,使用 PDA 封堵器时,腰部突出易引起右心室流出道狭窄,影响右心室射血<sup>[13]</sup>。Arora 等<sup>[7]</sup>曾报道 1 例破口较大患者封堵后发生右室流出道梗阻并存在大量残余分流导致溶血并进行了外科治疗。Zhang 等<sup>[14]</sup>也报道 1 例破口直径为 14 mm 的

RSVA 介入治疗失败的病例,术中应用 18~20 mm PDA 封堵器进行封堵,封堵后 1 周杂音消失,但术后 6 个月时主动脉瓣反流进行性加重,最后转入外科行瓣膜修补术。分析失败的最重要原因是本例破口过大,局部组织薄弱,大号封堵器的重量对主动脉瓣环的牵拉作用大,导致瓣环变形、主动脉瓣反流加大,进而导致左心增大。总结此病例考虑若采用国产小腰大边型 VSD 封堵器,既能封堵破口,又能减少重量及对主动脉瓣环的牵拉,减少主动脉反流,如此可能为治疗的较佳选择。因此,建议主动脉窦瘤破口直径  $> 12 \text{ mm}$  时尽量采用外科手术。

#### 2.3.3 VSD 封堵器

近年来,有越来越多的采用 VSD 封堵器治疗 RSVA 的病例被报道。结合国内外文献,选用 VSD 封堵器治疗 RSVA 有以下优点:与主动脉窦贴合紧密,对主动脉窦形态影响小,且占用主动脉窦空间少,对主动脉窦及瓣膜的功能影响较小;并且由于对主动脉窦内血流的影响较小,不但有利于瓣膜关闭,也有利于冠状动脉供血。尤其是国产小腰大边型 VSD 封堵器,左侧盘片直径较腰部圆柱部分大,相比而言对冠状动脉开口的影响较小,而 PDA 封堵器由于头部直径仅比圆柱部分大,因而提供的夹合力不如国产细腰型 VSD 封堵器<sup>[13]</sup>。另一方面,国产小腰大边封堵器较 ADO 在价格和供应方面更具优势。

VSD 封堵器对各类型 RSVA 的适应证:根据 RSVA 的一般情况以及介入治疗 RSVA 的策略,Liu 等<sup>[15-16]</sup>将 RSVA 分为四型:I 型为窗型;II 型为动脉瘤型;III 型为管型;IV 型为其他类型如破裂口巨大或长漏斗型。其中,由于小腰大边型 VSD 封堵器的腰部可以与 I 型和 II 型的入口直径相吻合,且它的左边可以在不影响主动脉瓣功能的前提下完全覆盖左侧入口,在释放以后也可以为主动脉瓣留下足够的空间。故采用小腰大边型 VSD 封堵器封堵 I 型和 II 型。而 III 型则需要带有连续长腰的肌部 VSD 封堵器<sup>[17]</sup>。对于 IV 型,多为巨大或复杂型 RSVA,因此须按造影结果选择具体治疗方式。此外,Liu 等<sup>[18]</sup>报道通过采用 VSD A4B2 封堵器和非对称 VSD 封堵器成功封堵 RSVA 合并膜周部 VSD;张毅刚等<sup>[19]</sup>利用两枚 VSD 封堵器成功封堵嵴部 VSD 并发 RSVA,其中封堵 RSVA 破口的封堵器为小腰大边型,说明合并有 VSD 的 RSVA 并非介入治疗的绝对禁忌证,事实上,早在 2004 年,胡海波等<sup>[20]</sup>即报道利用偏心状膜部 VSD 封堵器成功封堵膜周部 VSD 合并 RSVA 的病例,然而合并干下型 VSD 的 RSVA 患者,则应尽早行外科手术治疗。

### 3 介入治疗的注意事项

除外封堵器的选择,术中应经主动脉根部造影从

多个投射角度且结合超声心动图确定窦瘤破裂的部位、大小、破口与主动脉瓣的距离,以选择合适的封堵器械,在 TEE 监视下进行介入治疗。封堵前后注意观察主动脉瓣功能变化,评估其反流程度,此外还须注重观察冠状动脉开口与破口的关系。释放封堵器时注意避免对动脉瘤壁、主动脉瓣及冠状动脉开口造成损伤,或造成封堵器脱落。封堵后进行冠状动脉造影观察冠状动脉灌注情况。封堵后即刻注意观察有无残余分流及其程度<sup>[21]</sup>。当 RSVA 破口位于右室流出道时,注意封堵术后有无局部狭窄。

#### 4 介入治疗 RSVA 的并发症

术后可能出现的手术并发症主要有心律失常、封堵器脱落、异位栓塞及感染性心内膜炎等,应予以重视。在 Kuriakose 等<sup>[2]</sup>的研究中,曾有 5 例患者出现过封堵器脱落后异位栓塞,其中 3 例使用其他型号封堵器后恢复,2 例转入外科手术治疗;9 例出现了术后新发的主动脉反流,其中 1 例由于 1 周后随访发现反流严重转入外科治疗。除此以外,在术中未将封堵器释放的原因还有心电图发现 ST 段动态改变以及持续的主动脉反流伴溶血,因此均行外科手术治疗。

#### 5 术后处理及随访

术后常规应用抗生素 3 d,低分子肝素 3 d 及阿司匹林半年进行抗凝、抗血小板治疗。对封堵术前后心脏杂音、各心腔压力和心腔大小变化等进行回顾性分析。术后随访指标包括:心脏超声、X 线胸片、心电图、主动脉窦造影及临床症状的评价。RSVA 介入治疗的并发症与术者的操作、对病情的判断及器械选择有关。

综上所述,经导管封堵方法为患者提供了一种低风险、低并发症、低花费、高生活质量的治疗方法,国内外报道近中期随访疗效可靠,但远期临床疗效和安全性还需更多、更大规模的临床研究提供证据。同时,专用于治疗 RSVA 的封堵器也有待进一步开发。此外,由于主动脉瓣窦瘤有多种破裂方式及形态,封堵后的主动脉瘤有可能再次破裂,主动脉瓣的功能状态、冠状动脉血流情况及血栓栓塞也应成为今后关注的重点。

#### [参考文献]

- [1] Chu SH, Hung CR, How SS, et al. Ruptured aneurysms of the sinus of Valsalva in Oriental patients[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1990, 99(2):288-298.
- [2] Kuriakose EM, Bhatla P, McElhinney DB. Comparison of reported outcomes with percutaneous versus surgical closure of ruptured sinus of Valsalva aneurysm [J]. Am J Cardiol, 2015, 115(3):392-398.
- [3] Cullen S, Somerville J, Redington A. Transcatheter closure of a ruptured aneurysm of the sinus of Valsalva[J]. Br Heart J, 1994, 71(5):479-480.
- [4] Srivastava A, Radha AS. Transcatheter closure of ruptured sinus of valsalva aneurysm into the left ventricle: a retrograde approach[J]. Pediatr Cardiol, 2012, 33(2):347-350.
- [5] Taher T, Singal R, Sonnenberg B, et al. Images in cardiovascular medicine. Sinus of valsalva rupture with dissection into the interventricular septum: diagnosis by echocardiography and magnetic resonance imaging[J]. Circulation, 2005, 111(7):e101-102.
- [6] 李越,王广义,王峙峰,等.超声心动图在经导管封堵主动脉窦瘤破裂中的作用[J].中国医学影像技术,2008,24(1):71-74.
- [7] Arora R, Trehan V, Rangasamy UM, et al. Transcatheter closure of ruptured sinus of valsalva aneurysm[J]. Interv Cardiol, 2004, 17(1):53-58.
- [8] Chang CW, Chiu SN, Wu ET, et al. Transcatheter closure of a ruptured sinus of valsalva aneurysm[J]. Circ J, 2006, 70(8):1043-1047.
- [9] Zhao SH, Yan CW, Zhu XY, et al. Transcatheter occlusion of the ruptured sinus of Valsalva aneurysm with an Amplatzer duct occluder[J]. Int J Cardiol, 2008, 129(1):81-85.
- [10] 马东星,刘惠亮,吴晓霞,等.7 例主动脉窦瘤破入右房介入封堵治疗的临床疗效和随访分析[J].解放军医学杂志,2009,34(12):1451-1453.
- [11] Zhong L, Tong SF, Zhang Q, et al. Clinical efficacy and safety of transcatheter closure of ruptured sinus of valsalva aneurysm[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 84(7):1184-1189.
- [12] Fedson S, Jolly N, Lang RM, et al. Percutaneous closure of a ruptured sinus of Valsalva aneurysm using the Amplatzer Duct Occluder[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003, 58(3):406-411.
- [13] 成革胜,张玉顺,何璐,等.两种封堵器治疗主动脉窦瘤破裂的疗效及安全性[J].中国介入影像与治疗学,2012,11(2):77-81;2015,128(14):1985-1986.
- [14] Zhang B, Sun Y, Wu J, et al. Failed transcatheter closure of a giant ruptured sinus of valsalva aneurysm[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(14):1985-1986.
- [15] Liu S, Xu X, Chen F, et al. Angiographic features of ruptured sinus of Valsalva aneurysm: new classification[J]. J Cardiol, 2014, 64(2):139-144.
- [16] Chen F, Li SH, Qin YW, et al. Transcatheter closure of giant ruptured sinus of valsalva aneurysm[J]. Circulation, 2013, 128(1):e1-3.
- [17] Schaeffler R, Sarikouch S, Peuster M. Transcatheter closure of a ruptured sinus of Valsalva aneurysm(RSVA) after aortic valve replacement using the Amplatzer muscular VSD Occluder[J]. Clin Res Cardiol, 2007, 96(12):904-906.
- [18] Liu S, Xu X, Zhao X, et al. Percutaneous closure of ruptured sinus of Valsalva aneurysm: results from a multicentre experience[J]. EuroIntervention, 2014, 10(4):505-512.
- [19] 张毅刚,付强,王临光,等.嵴部室间隔缺损并发乏氏窦瘤破裂介入治疗 1 例[J].心脏杂志,2008,20(4):512.
- [20] 胡海波,蒋世良,徐仲英.应用新型 Amplatzer 封堵器治疗室间隔缺损并主动脉窦瘤一例[J].中国介入心脏病学杂志,2004,12(1):61-62.
- [21] Kerkar PG, Lanjewar CP, Mishra N, et al. Transcatheter closure of ruptured sinus of Valsalva aneurysm using the Amplatzer duct occluder: immediate results and mid-term follow-up[J]. Eur Heart J, 2010, 31(23):2881-2887.

收稿日期:2015-08-11