

非酯化脂肪酸多方面影响血糖的稳定,包括从外周组织摄取至肝脏合成及排泄。肥胖时非酯化脂肪酸增多,与胰岛素敏感性呈负相关。

## 5.4 脂联素

脂联素是一种由脂肪细胞分泌的抗炎、胰岛素敏感和抗粥样硬化蛋白。脂联素与引起代谢异常的肥胖、糖尿病和其他 IR 状态呈负相关;脂联素缺乏与冠心病和 IR 的发生有关。脂联素可引起胰岛素敏感脂肪酸氧化和炎症反应。一些影响血液中脂联素的药物可治疗 2 型糖尿病和 Mets。针对脂联素/脂联素受体的调整措施将是未来治疗的新靶点<sup>[11]</sup>。

## 5.5 生长素

生长素是由胃分泌含 28 个氨基酸组成的生长激素肽,使食欲增加,肥胖患者上述激素水平降低。研究显示生长素可改善内皮功能<sup>[12]</sup>。

## 6 展望

肥胖相关的代谢异常是导致心脏和血管健康损害的最常见原因,影响人群极广。系统管理代谢异常的相关因素,避免继发性神经内分泌系统亢进所致的早期血管损伤,包括动脉内皮功能障碍、动脉僵硬度增加、颈动脉内中膜厚度增厚等早期血管病变,并及时逆转和全程血管健康管理,对于预防致死致残的心脏、肾、脑和外周血管恶性事件的发生具有重要的临床价值。

## [参考文献]

- [1] Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition[J]. *Circulation*, 2014, 109(3):433-438.
- [2] 王宏宇, 芦娜. 代谢综合征和大血管病变[J]. *心血管病学进展*, 2008, 29(4): 511-513.
- [3] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report [J]. *Circulation*, 2002, 106: 3143-3421.
- [4] Tesaro M, Canale MP, Rodia G, et al. Metabolic syndrome, chronic kidney, and cardiovascular diseases: role of adipokines [J]. *Cardiol Res Pract*, 2011, 11:2011.
- [5] Chadhary K, Buddinet JP, Nistala R, et al. Resistant hypertension in the high-risk metabolic patient[J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(1):41-46.
- [6] Smith MM, Minson CT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic efferactivity[J]. *J Physiol*, 2012, 590(8):1787-1801.
- [7] Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA, et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome—causes, consequences and therapeutic implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 126(2):159-172.
- [8] Yong CN, Deo SH, Chaudhary K, et al. Insulin enhances the gain of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in humans[J]. *J Physiol*, 2010, 588(18):3593-3603.
- [9] Haffner SM. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk; do we have all the answer? [J]. *Am J Med*, 2007, 120(9 Suppl 1):S10-S16.
- [10] Hajer GR, van Haften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(24):2959-2971.
- [11] Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease: etiology and pathophysiology [J]. *Obes Rev*, 2009, 10(3): 269-279.
- [12] Lambert E, Lambert G, Ika-Sari C, et al. Ghrelin modulates sympathetic nervous system activity and stress response in lean and overweight men[J]. *Hypertension*, 2011, 58(1):43-50.

收稿日期:2016-07-08

# 左心疾病相关肺动脉高压流行病学

张艺韬 综述 曾伟杰 程康林 审校  
(中山大学附属第六医院心内科, 广东 广州 510000)

**【摘要】**肺动脉高压是左侧心力衰竭的一种常见的并发症,与左室射血分数无关。左心疾病相关肺动脉高压属于第二类肺动脉高压,是其最常见的一种类型,并且有着较高的患病率及病死率。与其他类型的肺动脉高压(如特发性肺动脉高压)相比,左心疾病相关肺动脉高压的流行病学数据少得多;但近年来,人们对于左心疾病相关肺动脉高压的关注度越来越高。现将国内外有关

基金项目:国家自然科学基金-青年科学基金项目(81400301)

作者简介:张世韬(1992—),在读硕士,主要从事肺动脉高压研究。Email:Casillatao@163.com

通信作者:曾伟杰(1981—),主治医师,博士,主要从事肺动脉高压研究。Email:zengwj2011@126.com

程康林(1962—),主任医师,硕士研究生导师,硕士,主要从事冠心病及肺病高压研究。Email:chengkangling@126.com

左心疾病相关肺动脉高压的流行病学数据进行简要综述,旨在了解国内外左心疾病相关肺动脉高压流行病学情况,以及这些研究带来的启示。

【关键词】肺动脉高压;左心疾病;流行病学

【中图分类号】R54;R543.2

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.002

## Epidemiology of Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease

ZHANG Yitao, ZENG Weijie, CHENG Kanglin

(The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China)

【Abstract】Pulmonary hypertension (PH) is a common complication of left heart failure, which is not related to the left ventricular ejection fraction. Left heart disease (LHD) due to PH is classified as group 2, is believed to be the most common cause of PH and is associated with high morbidity and mortality. Epidemiology studies of PH-LHD are less exhaustive than others such as idiopathic PH, but in recent years, research on this topic has grown rapidly. In this review, current epidemiology of group 2 PH research from around the world are reviewed, along with the implications of these studies.

【Key words】Pulmonary hypertension; Left heart disease; Epidemiology

肺动脉高压 (PH) 是左心疾病最常见的一种并发症之一,经常作为其潜在状态的一种症状表现出来并且与该疾病的严重程度密切相关<sup>[1-2]</sup>。2015 年 PH 诊治指南将其归为第二类 PH<sup>[2]</sup>。左心疾病相关肺动脉高压 (PH-LHD) 是最常见的一类 PH,患病率和病死率都很高<sup>[3]</sup>。与其他类型 PH (例如特发性 PH) 相比,第二类 PH 的流行病学数据很少,但近年来关注度越来越高<sup>[3-4]</sup>。在这篇综述里,将阐述 PH-LHD 的患病率、决定因素以及预后。

### 1 分类

目前人们将 PH-LHD 定义为:右心导管测量平均肺动脉压 (mPAP)  $\geq 25$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 以及肺动脉楔压 (PAWP)  $> 15$  mm Hg, 伴或不伴心排量减少<sup>[2, 5]</sup>。迄今为止,国际上对 PH-LHD 的分类尚未达成共识<sup>[2]</sup>。目前,学者们根据左室舒张末压、左房压以及 PAWP 等主要把 PH-LHD 分为如下几类<sup>[6]</sup>:(1) 毛细血管后 PH 或被动性 PH:在这一类 PH 中,为了适应 mPAP 的升高,PAWP 亦升高,使得标准跨肺压梯度 (TPG) = mPAP - PAWP  $< 12$  mm Hg, 以及肺血管阻力 (PVR) 降低  $< 3$  Wood; (2) 反应性、不成比例的或混合性 PH:随着左心充盈压逐渐上升,导致神经激素以及其他因素的刺激可能会造成额外的血管收缩,伴或不伴血管重构,从而导致“失代偿”状态,即肺动脉压力 (PAP) 进一步升高,TPG 及 PVR 也随之升高; (3) 由于 TPG 受到血容量及心功能的影响很大,有些学者认为其不能预测 PH-LHD 的预后<sup>[7]</sup>, 因此引入了另一个被证明受容量变化影响较小的参数,即舒张压梯度 (DPG)——定义为肺动脉舒张压与 PAWP 的

差值<sup>[8]</sup>, DPG 被认为与 PH-LHD 的肺血管重塑有关<sup>[6]</sup>。这个发现就引入了另外 2 个分类即后毛细血管或孤立的后毛细血管性 PH, 定义为 DPG  $< 7$  mm Hg 和/或 PVR  $\leq 3$  Wood, 以及混合性前后毛细血管性 PH, DPG  $\geq 7$  mm Hg 和/或 PVR  $> 3$  Wood<sup>[9]</sup>。

### 2 射血分数保留心力衰竭相关肺动脉高压介绍

与射血分数减退心力衰竭 (HFrEF) 相比,射血分数保留心力衰竭 (HFpEF) 主要发生在有许多心血管共存病的老年患者,并有逐渐增加的趋势<sup>[10]</sup>。众所周知,PH 与左侧心力衰竭强烈相关。PH 对 HFpEF 患者疾病的进展以及恶化和其预后有着不可忽视的影响,而恰恰在过去被人们所忽略<sup>[11-12]</sup>。如今, PAP 升高被认为是 HFpEF 的典型特征之一,发生率远高于过去所估计的。目前认为,PH 的发生以及持续可能与二尖瓣反流有关<sup>[7, 13]</sup>。

#### 2.1 患病率

HFpEF 相关肺动脉高压 (PH-HFpEF) 患病率的数据受到了多方面的限制如许多变量、PAP 测量方法的不同、PH 的定义、样本量以及目标人群<sup>[6]</sup>。最近的一些研究使用了心脏超声或者右心导管得出的 PH-HFpEF 的患病率在 18% ~ 83%<sup>[14-16]</sup>。在一项明尼苏达州的 Olmsted 郡的人口调查中, HFpEF 患者中有 83% 的患者肺动脉收缩压 (PASP)  $> 35$  mm Hg<sup>[14]</sup>。在一项英国的包括 354 例有临床心力衰竭症状的 HFpEF 患者的调查中,心脏超声测得 PASP  $> 45$  mm Hg 的患者只占 18%<sup>[17]</sup>。而美国的一项醛固酮拮抗剂治疗 HFpEF (TOPCAT) 的试验中发现,在受试的 935 例 HFpEF 患者中,有 36% 的患者心脏超声提示

三尖瓣反流喷射速度  $>2.9 \text{ m/s}$  (即  $\text{PASP} \geq 35 \text{ mm Hg}$ )<sup>[16]</sup>。基于目前的数据差距悬殊,目前国际上认为 PH-HFpEF 的患病率 60% ~ 68%<sup>[18]</sup>。

## 2.2 可能的危险因素

预测 PH-HFpEF 发展的危险因素尚不能确定,但有一些可能的因素已经被许多研究提出。(1) 年龄:自 Lam 等<sup>[19]</sup>对 1 413 例年龄  $\geq 45$  岁的成年人进行心脏超声检查后得出 PAP 随年龄增加而增加,许多研究也得出了这一结论<sup>[15, 17, 20]</sup>。Lam 等<sup>[14]</sup>则报道了在 HFpEF 人群中,患有 PH 患者的年龄大于未患有 PH 的患者;(2) 女性:目前许多研究得出女性与 PH-HFpEF 正相关,PH-HFpEF 患者中女性比例更高,与动脉型肺动脉高压中女性患者的比例无差异<sup>[15, 17, 20]</sup>。甚至 Tatebe 等<sup>[21]</sup>得出女性是 PH-HFpEF 唯一的独立危险因素;但是,Agarwal 等<sup>[22]</sup>通过对 339 例第二类 PH 患者(90% 以上是 PH-HFpEF)研究发现,男性的病死率更高。这不禁让人联想起动脉型肺动脉高压流行病学中的奇怪现象——女性患者患病率高,但病死率低。第二类 PH 是否面临同样的问题,毕竟只有这一个研究发现了这个结果,尚不能下结论;(3) 代谢综合征相关疾病:高血压、肥胖(尤其是身体质量指数  $> 30 \text{ kg/m}^2$ )、高脂血症、糖尿病等都有研究证明其与第二类 PH 的正相关性<sup>[15, 17, 20-21, 23-24]</sup>;(4) 心功能不全(有心力衰竭症状,尤其是 III、IV 级)、前体 N 末端前脑利钠肽升高与 PH-HFpEF 的进展强烈相关;而其他因素如贫血、慢性阻塞性肺疾病、肾功能不全、房性心律失常(尤其是心房颤动),也有许多研究表明这些因素与第二类 PH 的进展有关<sup>[15, 20-21, 23]</sup>。

## 2.3 预后

心脏超声诊断 PH 的心力衰竭患者的住院率和病死率明显增加,同时,PH 也是心脏移植的独立危险因素<sup>[3, 17]</sup>。在 Lam 等<sup>[14]</sup>的研究中,HFpEF 患者的中位生存时间是 2.8 年,PASP 每升高 10 mm Hg,死亡风险增加 1.22 倍,PASP  $\geq 48 \text{ mm Hg}$  患者的病死率明显增高。同样,在 Damy 等<sup>[17]</sup>的数据中得出 PASP  $> 45 \text{ mm Hg}$  是死亡的强烈预测因子,类似的结果也被 Bursi 等<sup>[20]</sup>证实。Lam 等<sup>[14]</sup>通过对患者进行心脏超声检查,得出左室充盈压(通过  $E/e'$  比值确定)、PAWP 与 PASP 呈线性正相关,而另一个研究<sup>[3]</sup>也证实了这一点。二尖瓣反流最近也被很多实验证明与 PH-HFpEF 强烈相关<sup>[25-27]</sup>,PVR、TPG 及 DPG,定义为肺动脉舒张压-平均肺动脉楔压也被证明与 PH-HFpEF 的预后呈负相关<sup>[28]</sup>;但也有研究证明后两者并不能准确预测 PH-HFpEF 的预后<sup>[7, 29]</sup>。至少有 2/3 严重心功能不全的

患者同时伴有 PH 与右室功能不全。国际心脏移植注册登记研究的数据表明右室衰竭占有心脏并发症的一半,造成了 19% 的早期死亡<sup>[3]</sup>。右室功能不全在 HFpEF 中也预示着不良的预后。经过 8 年随访,右心室直径被证实是 HFpEF 患者死亡的独立危险因素<sup>[30]</sup>。

## 3 HFrEF 相关肺动脉高压介绍

PH 的发展是 HFrEF 患者病情进展的重要因素。

### 3.1 患病率

尽管 PH 是 HFrEF 的重要危险因素,但被动性 PH 或混合性 PH 的数据被该疾病短时间的存活率、随访时间以及左右心室功能测定标准的不统一等因素的限制,因此,HFrEF 相关肺动脉高压的患病率波动很大(40% ~ 75%)<sup>[3, 7, 29]</sup>。

### 3.2 决定因素

尽管 HFpEF 与 HFrEF 都属于临床症状的“心力衰竭”,但二者的病理生理、临床特征、血流动力学、心肺反应以及对治疗的反应都不同,因此区别对待很重要。二者的决定因素有很多一致,如年龄(相关性较 HFpEF 小)、女性、代谢综合征相关疾病(高血压、身体质量指数增加、糖尿病等)、心房颤动、肾功能不全、贫血、心功能 III 或 IV 级、BNP 升高、PAP、肺毛细血管楔压、DPG 等;但仍有些差别,例如心率与 HFrEF 患病呈正相关,血脂异常似乎与 HFrEF 的关系不明显等<sup>[6-7, 21, 26, 29, 31-32]</sup>。

### 3.3 预后

目前有大量的研究表明 PH 与 HFrEF 的存活率呈负相关,并且升高的 PAP 和减退的右室收缩功能都使得 HFrEF 的预后不良。在最近的一项 419 例 HFrEF 患者的调查中发现其中位生存率为 2.6 年,超声心动图测量 PASP  $\geq 48 \text{ mm Hg}$  使得其死亡、心脏移植、左室辅助装置植入以及心力衰竭住院率的风险提高了 3 倍<sup>[33]</sup>。Bursi 等<sup>[20]</sup>也证明了这一点。此外,Wayne 等还引用肺动脉顺应性(PAC)[定义为肺动脉每搏量(stroke volume)/肺动脉脉压差]来评估预后,得出  $\text{PAC} \leq 2.0 \text{ mL/mm Hg}$  比之  $\text{PAC} > 5.0 \text{ mL/mm Hg}$  病死率增加了 3.5 倍。与被动性 PH 相比,混合性 PH 具有更严重的心力衰竭症状及更高的病死率,多种参数(如 PH、PVR、PAC)的应用对区分高危风险的患者提供了强有力的支持,从而为治疗提供帮助<sup>[7]</sup>。

## 4 总结

第二类 PH 最常由心肌病变或者心脏瓣膜病造成的左房高压导致。这一过程造成了肺动脉、毛细血管、静脉系统的结构与功能上的一系列改变,最终造

成右室功能不全及右侧心力衰竭。这些改变与 HFpEF、HFrEF 的发病率及病死率的升高密切相关;但由于流行病学数据的缺乏,以及对机制研究的不透彻,学者们对于 PH-LHD 的分类尚无明确的定论。未来 PH-LHD 的研究迫切需要定义心力衰竭患者中肺血管重构这一过程,并进行针对该疾病的多中心随机对照研究。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl): D100-108.
- [2] Galie N, Humbert M, Vachieri JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J* 2015, 46(4): 903-975.
- [3] Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease[J]. *Circulation*, 2012, 126(8): 975-990.
- [4] Gerges M, Gerges C, Pistrutto AM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure. Epidemiology, right ventricular function, and survival[J]. *Am J Care Med*, 2015, 192(10): 1234-1246.
- [5] Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl): D42-D50.
- [6] Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2015, 37(12): 942-954.
- [7] Miller WL, Grill DE, Borlaug BA, et al. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(4): 290-299.
- [8] Naeije R, Vachieri JL, Yerly P, et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease[J]. *Eur Respir J*, 2012, 41(1): 217-223.
- [9] Thenappan T, Gomberg MM. Epidemiology of pulmonary hypertension and right ventricular failure in left heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(4): 428-435.
- [10] Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(16): 1022-1032.
- [11] Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study[J]. *Circulation*, 2011, 124(2): 164-174.
- [12] Guazzi M, Gomberg MM, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(3): 273-281.
- [13] Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(6): 870-876.
- [14] Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(13): 1119-1126.
- [15] Leung CC, Moondra V, Catherwood E, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(2): 284-286.
- [16] Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(5): 740-751.
- [17] Damy T, Goode KM, Kallvikbacka BA, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(18): 2280-2290.
- [18] Thenappan T, Prins KW, Cogswell R, et al. Pulmonary hypertension secondary to heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(4): 430-439.
- [19] Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population[J]. *Circulation*, 2009, 119(20): 2663-2670.
- [20] Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(3): 222-231.
- [21] Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease[J]. *Circ J*, 2012, 76(5): 1235-1244.
- [22] Agarwal R, Shah SJ, Foreman AJ, et al. Risk assessment in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(5): 467-477.
- [23] Thenappan T, Shah SJ, Gomberg MM, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(3): 257-265.
- [24] Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension[J]. *Chest*, 2009, 136(1): 31-36.
- [25] Maréchaux S, Neicu DV, Braun S, et al. Functional mitral regurgitation: a link to pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(10): 806-812.
- [26] Miller WL, Mahoney DW, Michelena HI, et al. Contribution of ventricular diastolic dysfunction to pulmonary hypertension complicating chronic systolic heart failure[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(9): 946-954.
- [27] Magne J, Lancellotti P, Pierard LA, et al. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2010, 122(1): 33-41.
- [28] Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2013, 143(3): 758-766.
- [29] Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(1): 9-16.
- [30] Mohammed SF, Hussain I, Abou EOF, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study[J]. *Circulation*, 2014, 130(25): 2310-2320.
- [31] Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(2): 295-303.
- [32] Szejewski BR, Elder DH, Shearer F, et al. Pulmonary hypertension predicts all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(2): 162-167.
- [33] Kalogeropoulos AP, Siwamogsatham S, Hayek S, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary artery systolic pressure and outcomes in ambulatory heart failure patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 3(1): e000363.

收稿日期: 2016-01-07 修回日期: 2016-02-25