

- Interv, 2016,9(19): 2012-2013.
- [23] Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2015,36(35): 2364-2372.
- [24] Brown ED, Blankenship JC. A mechanism for stroke complicating thrombus aspiration [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017,89(1): 93-96.
- [25] Fernández-Rodríguez D, Alvarez-Contreras L, Martín-Yuste V, et al. Does manual thrombus aspiration help optimize stent implantation in ST-segment elevation myocardial infarction? [J]. *World J Cardiol*, 2014,6(9):1030-1037.
- [26] Lee WC, Fang CY, Chen HC, et al. Aspiration thrombectomy and drug-eluting stent implantation decrease the occurrence of angina pectoris one year after acute myocardial infarction [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(17): e3426.
- [27] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *Circulation*, 2018,138(20): e618-e651.
- [28] Crimi G, Moramarco L, Mandurino-Mirizzi A, et al. The combined use of stent retriever and neuro-aspiration as successful bail-out reperfusion strategy in a patient with embolic myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 94(2):E78-E81.
- [29] Geng T, Zhang JG, Song ZY, et al. Aspiration thrombectomy and intracoronary tirofiban in ST-segment elevation myocardial infarction: combination treatment for patients undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Herz*, 2016,41(8): 732-740.
- [30] Sahin M, Acar G, Kalkan ME, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention associated with reduced platelet activation [J]. *Saudi Med J*, 2015,36(8): 935-939.

收稿日期:2019-05-12

## 急性心肌梗死后心脏破裂

林莉 韦铁民

(丽水市中心医院心内科,浙江 丽水 323000)

**【摘要】**随着现代医学的不断进步,心脏疾患的治疗成功率大大提高。但是,目前国内心血管疾病的死亡率仍然在不断上升,根据世界卫生组织最新发表的全球疾病状况的评估报告显示,缺血性心脏病仍然是全球第一大致死原因。缺血性心脏病死亡比例中,急性心肌梗死所占的比例最大,而急性心肌梗死后心脏破裂是最为严重的并发症。经皮冠脉介入技术不断发展的时代,探讨如何识别急性心肌梗死后心脏破裂的高危人群以及如何救治和预防心脏破裂对于心血管疾病的发展有重要意义。最近有越来越多的临床研究关注急性心肌梗死后心脏破裂发生。现就心脏破裂的发病机制、心脏破裂发生的危险因素、心脏破裂的分型、诊断及特点、影响心脏破裂预后的因素、心脏破裂的治疗和预防等方面的研究现状开展论述。

**【关键词】**心脏破裂;急性心肌梗死;危险因素

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.019

## Post-infarction Cardiac Rupture

LIN Li, WEI Tiemin

(Department of Cardiology, Lishui Municipal Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang, China)

**【Abstract】** With the continuous progress of modern medicine, the success rate of heart disease treatment has greatly improved. However, the mortality rate of cardiovascular diseases in China is still rising. According to the latest World Health Organization assessment of global disease status, ischemic heart disease is still the first leading cause of death in the world. Acute myocardial infarction accounts for the largest proportion of ischemic heart disease deaths, and rupture of the heart after acute myocardial infarction is the most serious complication. In the era of continuous development of percutaneous coronary intervention technology, it is of great significance to explore how to identify the high-risk population of heart rupture after acute myocardial infarction and how to treat and prevent heart rupture for the development of cardiovascular diseases. Recently, more and more clinical studies have focused on the occurrence of cardiac rupture after acute myocardial infarction. In this paper, the pathogenesis of cardiac rupture, risk factors of cardiac rupture, classification, diagnosis and

基金项目:浙江省基础公益研究计划(LGF19H020008)

通讯作者:韦铁民, E-mail: lswtm@sina.com

characteristics of cardiac rupture, factors affecting the prognosis of cardiac rupture, treatment and prevention of cardiac rupture are discussed.

【Key words】Acute myocardial infarction; Cardiac rupture; Risk factors

心脏破裂是急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者急性期非常严重的机械并发症, 包括心脏游离壁破裂、室间隔穿孔和乳头肌断裂。根据全球注册的急性冠状动脉事件研究 (global registry of acute coronary events, GRACE) 数据显示, 在急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者中心脏破裂的发生率为 0.9%, 在非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 患者中心脏破裂的发生率为 0.17%, AMI 合并心脏破裂患者的死亡率为 58.0%<sup>[1]</sup>。在经皮冠脉介入术和溶栓的时代, 心脏破裂的发生率占 AMI 患者的 0.1% ~ 0.3%<sup>[2]</sup>。国内调查数据显示, AMI 后心脏破裂的发生率为 2.12%, 心脏破裂患者 30 d 的死亡率为 86%<sup>[3]</sup>。但其危险因素, 如何识别心脏破裂的高危人群, 心脏破裂后的救治以及如何降低死亡率, 仍在探讨之中。现就 AMI 后心脏破裂的临床特点进行阐述, 以便提高临床工作者对心脏破裂的认识。

### 1 心脏破裂的发病机制

心脏破裂可能的机制: (1) 心肌细胞凋亡可能触发心肌断裂; (2) 不完全的心肌细胞重构导致亚急性心脏破裂; (3) 梗死组织血管紧张素转换酶上游调节的激活、血管紧张素 II 分泌增加被认为是梗死后组织修复的机制之一, 血管紧张素 II 可以减少转化生长因子- $\beta$ 1 刺激组织纤维增生<sup>[4]</sup>。心脏破裂多见于首次 AMI 的患者, 因为心肌对缺血缺少预适应, 尚未建立有效的侧支循环, 短时间内急性血管闭塞导致心肌坏死, 血液压力导致梗死心肌扩张, 而非梗死区心肌具有良好的收缩力, 二者形成了剪切作用, 导致心脏破裂的发生<sup>[1]</sup>。

### 2 心脏破裂发生的危险因素

GRACE 研究<sup>[1]</sup>表明心脏破裂的常见诱因包括情绪激动、疼痛刺激、烦躁不安、用力排便、血压升高及不恰当使用正性肌力药物等。胡嘉禄等<sup>[5]</sup>研究表明高龄、高血压、心率增快、贫血、红细胞压积低是 STEMI 患者并发心脏破裂的独立危险因素。较高的血压水平提示心脏后负荷较重, 以及交感神经系统的兴奋, 更强的心肌收缩力可能是诱发心脏破裂的原因<sup>[6]</sup>。高血压增加心腔内压力和剪切力对心肌坏死区施加压力, 增加心脏破裂风险<sup>[7]</sup>。AMI 患者早期心电活动极不稳定, 易并发恶性心律失常, 如心室颤动、心脏骤停后行心肺复苏, 胸外按压也使心肌受损增加心脏破裂风险。AMI 后 1 周内因梗死部位瘢痕尚未形成, 易

发生心脏破裂。急性心肌梗死 6 h 后进行溶栓、再灌注治疗, 可导致缺血时间较长的心肌内小血管损伤及坏死程度加重, 当血液通过受损小血管进入心肌内导致心肌内大量出血, 增加心脏破裂的风险<sup>[8]</sup>。

心肌梗死类型与心脏破裂也有关, 缪黄泰等<sup>[9]</sup>研究表明 STEMI 患者心脏破裂的发生高于 NSTEMI 组, 可能与 STEMI 患者发生透壁性心肌梗死, 心肌细胞大量坏死相关。陈旧性心肌梗死是心脏破裂的保护因素, 可能与心肌梗死后侧支循环的建立有关。1981 年临床研究显示前壁心肌梗死、缺乏侧支循环和单支血管病变是急性冠脉综合征 (ACS) 合并心脏破裂发生的重要原因, 一个突然的相对较大的冠状动脉血流减少是导致心脏发生破裂的根本原因<sup>[10]</sup>。刘子衿等<sup>[11]</sup>研究表明心肌梗死发生的位置亦与心脏破裂的发生有关, 前降支较易发生心脏破裂, 是心脏破裂的独立危险因素。可能因为前降支血液供应前壁或二尖瓣前乳头肌, 而乳头肌 1 cm 内是机械应力增加的位置<sup>[7]</sup>。

为了对 STEMI 并发心脏破裂的风险进行早期预警, Qian 等<sup>[3]</sup>建立了符合中国 STEMI 人群特点的心脏破裂风险预测模型, 分别从性别、年龄、心率、心肌梗死部位、血红蛋白量、白细胞数量、起病至就诊时间这 7 个方面对 AMI 患者进行评估, 分为 5 组: 非常低风险组 (0 ~ 2 分)、低风险组 (3 ~ 5 分)、中度风险组 (6 ~ 8 分)、高风险组 (9 ~ 11 分) 和非常高风险组 (> 11 分)。以上各危险组在 STEMI 后发生心脏破裂的风险由低到高分别是 0.24%、0.80%、2.03%、5.36% 和 12.84%, 该风险评分对于心脏破裂的预测优于 GRACE 评分, ROC 曲线下面积 (0.78 vs 0.73)。尤其是高龄女性、前壁心肌梗死、基础心率 > 80 次/min、血红蛋白 < 120 g/L、白细胞 >  $10 \times 10^9$ /L、起病至就诊时间超过 12 h, 更应警惕。当 C 反应蛋白 > 200 mg/L, 提示亚急性心脏破裂的可能<sup>[12]</sup>, 这可能与大量 C 反应蛋白的释放促使炎症反应, 造成的心肌损伤有关。

### 3 心脏破裂的分型、诊断及特点

按照心脏破裂发生的部位分为: 心脏游离壁破裂、室间隔穿孔和乳头肌断裂。左室游离壁破裂, 根据 Becker 分型<sup>[13]</sup>, 分为三种类型: I 型 (简单型): 破裂从心内膜直接穿通到心外膜, 破口较小, 多不伴有心肌内出血, 常发生于病程的早期; II 型 (复杂型): 破裂由心内膜破裂到心外膜, 破裂的通道迂曲, 多伴有

心肌内出血, 发生时间较 I 型晚; III 型: 发生时间较晚, 往往是发生在室壁瘤的基础上, 破裂处心肌明显变薄, 不伴心肌内出血。AMI 后 48 h 内主要发生 I 型和 II 型破裂, 形成缝隙样破裂 (I 型) 和侵蚀样破裂 (II 型)。室壁瘤破裂 (III 型) 通常在 AMI 后 3 ~ 10 d 发生, 主要是由于梗死心室壁逐渐变薄和扩张导致。再灌注时代, 直接经皮冠脉介入术 (PCI) 或经溶栓治疗的患者较未接受再灌注的患者治疗更易出现梗死部位的心肌出血, 而发生 Becker I 型和 II 型破裂, 未接受再灌注治疗的患者更多出现 Becker III 型破裂<sup>[14]</sup>。

急性心脏游离壁破裂的患者突发的跨壁破裂, 导致低血压、心包积血, 迅速出现意识丧失、呼吸骤停、循环衰竭, 30 min 内死亡; 亚急性心脏游离壁破裂为梗死区逐渐或不完全破裂, 缓慢或反复出血进入心包, 导致进行性或反复性心包压塞<sup>[15]</sup>。室间隔穿孔的患者表现为突发的血压下降, 伴急性右心衰竭、急性左心衰竭症状, 彩色多普勒超声心动图上通过室间隔的血流束或右心室氧饱和度明显升高可确诊<sup>[16]</sup>; 乳头肌断裂可出现严重的二尖瓣关闭不全, 伴心尖部响亮的全收缩期杂音, 向腋下传导, 并发进行性加重的急性左心衰竭。

心脏破裂的临床诊断主要根据颈静脉怒张和奇脉等心包压塞症状, 听诊心音消失、脉搏及血压消失。结合超声心动图显示心包积液和造影检查显示造影剂漏入心包腔来确诊。急诊床边超声心动图在心脏破裂早期识别和诊断中发挥了重要作用<sup>[17]</sup>。心脏破裂的典型心电图表现为机械分离<sup>[18]</sup>。

早期研究显示 ACS 合并心脏破裂存在两个高峰期, 即早期心脏破裂发生高峰是 ACS 发病 24 h 之内, 而晚期心脏破裂发生高峰是 ACS 发病第 3 ~ 5 天<sup>[10]</sup>。随着诊疗水平的不断进步, 复旦大学附属中山医院报道 AMI 合并心脏破裂患者平均起病到心脏破裂出现时间为 5.7 d, 约 50% 的心脏破裂发生在 2 d 内, 90% 的心脏破裂发生在 1 周内, 1 周后出现心脏破裂者约占 10%<sup>[5]</sup>。

#### 4 影响心脏破裂预后的因素

研究发现直接 PCI 术后, 梗死相关血管的血流不足和局部组织微血管灌注不良, 是 STEMI 患者心脏破裂的重要危险因素。10% ~ 30% 的 AMI 患者在实施 PCI 术后出现心肌组织无灌注或灌注不良, 即为无复流现象, 这些患者的病死率和心血管事件的发生率仍较高<sup>[19]</sup>。尽管如此, 直接 PCI 对心脏破裂仍有显著的保护作用<sup>[14]</sup>。2017 年 ESC 指南指出早期梗死相关动脉的再灌注是预防心脏破裂的重要措施, 直接 PCI 治疗在降低 STEMI 患者死亡率、再梗死、卒中方面优于

溶栓治疗<sup>[20]</sup>, 研究显示  $\beta$  受体阻滞剂和低分子肝素明确具有降低心脏破裂风险的作用<sup>[21]</sup>。一项 meta 分析表明: 心脏破裂发生率的降低与早期使用  $\beta$  受体阻滞剂有关, AMI 患者若无禁忌证, 应尽早使用  $\beta$  受体阻滞剂<sup>[22]</sup>。年龄越小, 入院时收缩压越高是长期生存的重要预测因素。心脏破裂后 48 h 的收缩压被证明是一个强大的和独立的生存预测因素<sup>[2]</sup>。胡嘉禄等<sup>[5]</sup>研究表明左室游离壁破裂、女性、左室射血分数低、N 端前脑钠肽水平高、血糖高、肾功能不全与心脏破裂患者近期死亡 (60 d 内) 显著相关, 是 AMI 合并心脏破裂患者近期死亡的独立危险因素。

#### 5 心脏破裂的治疗

心脏游离壁破裂的患者病情急剧恶化, 多数患者数分钟迅速死亡, 来不及救治<sup>[23]</sup>。保守治疗如心包穿刺、补充容量、血流动力学支持、减轻后负荷使外科手术前的心脏破裂患者受益, 急诊外科手术有助于改善生存<sup>[24]</sup>。合并心源性休克的患者应积极应用循环辅助装置, 如主动脉内球囊反搏术, 为手术争取时间<sup>[25]</sup>。在血管活性药物和主动脉内球囊反搏术辅助的基础上, 外科手术可治疗 AMI 后心脏破裂, 体外膜肺氧合为心肌梗死后出现心脏破裂患者提供了进一步的心肺辅助, 帮助患者度过围手术期, 创造手术机会, 从而挽救患者生命<sup>[26]</sup>。手术治疗虽为首选, 但应用起来却困难重重, 术后死亡率较高, 多变量分析发现年龄越大、AMI 与手术间隔时间越短是 30 d 和长期死亡率的独立预测因素<sup>[27]</sup>, 心肌梗死至室间隔穿孔修复的中位间隔为 7 d, 目前心脏破裂的手术时机仍存争议。国外有心包内灌注纤维蛋白成功救治心脏破裂的报道<sup>[28]</sup>。经皮室间隔封堵可作为减少室间隔分流的一种临时措施, 也可用于亚急性室间隔穿孔的患者<sup>[29]</sup>, 但受穿孔位置和边界的限制, 仅限于部分室间隔穿孔患者。

#### 6 心脏破裂的预防

根据心脏破裂的危险因素, 可进行针对性的预防和护理。AMI 患者早期绝对卧床休息, 避免过早下床活动及增加心脏负荷; 避免饱餐, 避免用力排便; 加强镇静, 有效止痛; 减少探视, 避免情绪激动; 对血压持续升高的患者应严格控制血压; 慎用洋地黄等正性肌力药; 直接 PCI、早期再灌注; 早期使用  $\beta$  受体阻滞剂是预防 AMI 后发生心脏破裂的重要措施<sup>[30]</sup>; 使用血管紧张素转换酶抑制剂与血管紧张素 II 受体拮抗剂也可以减少 AMI 后心脏破裂的发生<sup>[31]</sup>。

#### 7 结语

综上所述, AMI 后心脏破裂发生突然、一旦发生死亡率极高; 利用临床风险评分识别中高危患者, 并

对其进行及时有效的预防,防患于未然。再灌注时代并未降低 AMI 合并心脏破裂的死亡率,再灌注时代附属的心肌保护抗再灌注损伤是新兴的治疗方向。如短期内无法手术且保守治疗难以维持,尽早考虑应用体外膜肺氧合等高级辅助手段,经导管封堵治疗室间隔穿孔有较好的发展前景。

### 参考文献

- [1] López-Sendón J, Gurfinkel EP, Lopez DSE, et al. Factors related to heart rupture in acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(12): 1449-1456.
- [2] Sulzgruber P, El-Hamid F, Koller L, et al. Long-term outcome and risk prediction in patients suffering acute myocardial infarction complicated by post-infarction cardiac rupture [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227(1): 399-403.
- [3] Qian G, Jin RJ, Fu ZH, et al. Development and validation of clinical risk score to predict the cardiac rupture in patients with STEMI [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(4): 589-593.
- [4] Solomon SD, Pfeffer MA. Renin-angiotensin system and cardiac rupture after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2002, 106(17): 2167-2169.
- [5] 胡嘉祿, 黎音亮, 顏彦, 等. 51 例急性心肌梗死合并心脏破裂的临床特征及预后 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2015, 42(2): 198-203.
- [6] Nagai T, Honda S, Sugano Y, et al. Decreased myocardial dendritic cells is associated with impaired reparative fibrosis and development of cardiac rupture after myocardial infarction in humans [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(3): e000839.
- [7] Birnbaum Y, Chamoun AJ, Anzuini A, et al. Ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2003, 14(6): 463-470.
- [8] Chang RY, Tsai HL, Hsiao PG, et al. Comparison of the risk of left ventricular free wall rupture in Taiwanese patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing different reperfusion strategies. A medical record review study [J]. *Medicine*, 2016, 95(44): e5308.
- [9] 繆黄泰, 刘子衿, 聂绍平. 急性心肌梗死类型与心脏破裂发生情况分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(9): 872-874.
- [10] Radford MJ, Johnson RA, Daggett WJ, et al. Ventricular septal rupture: a review of clinical and physiologic features and an analysis of survival [J]. *Circulation*, 1981, 64(3): 545-553.
- [11] 刘子衿, 繆黄泰, 聂绍平. 急性心肌梗死后心脏破裂的危险因素分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 862-867.
- [12] Kehl DW, Iqbal N, Fard A, et al. Biomarkers in acute myocardial injury [J]. *Transl Res*, 2012, 159(4): 252-264.
- [13] Becker RC, Gore JM, Lambrew C, et al. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(6): 1321-1326.
- [14] Honda S, Asaumi Y, Yamane T, et al. Trends in the clinical and pathological characteristics of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction over 35 years [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(5): e000984.
- [15] Purcaro A, Costantini C, Ciampini N, et al. Diagnostic criteria and management of subacute ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80(4): 397-405.
- [16] Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, et al. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction: GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators [J]. *Circulation*, 2000, 101(1): 27-32.
- [17] 繆黄泰, 聂绍平. 心肌梗死后心脏破裂 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(6): 688-689.
- [18] Figueras J, Curós A, Cortadellas J, et al. Reliability of electromechanical dissociation in the diagnosis of left ventricular free wall rupture in acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 1996, 131(5): 861-864.
- [19] Ptaszyńska-Kopczyńska K, Sobolewska D, Kozueh M, et al. Efficacy of invasive treatment and the occurrence of cardiac rupture in acute ST-elevation myocardial infarction [J]. *Kardiol Pol*, 2011, 69(8): 795-800.
- [20] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [21] Nozoe M, Sakamoto T, Taguchi E, et al. Clinical manifestation of early phase left ventricular rupture complicating acute myocardial infarction in the primary PCI era [J]. *J Cardiol*, 2014, 63(1): 14-18.
- [22] Gong W, Feng ST, Wang X, et al. Beta-blockers reduced the risk of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized control trials [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 232(4): 171-175.
- [23] 繆黄泰, 张明, 刘子衿, 等. 急性心肌梗死患者并发不同部位心脏破裂的临床特征和预后分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(12): 1080-1085.
- [24] Leitman M, Tsatskin L, Hendler A, et al. Cardiac rupture: new features of the old disease [J]. *Cardiology*, 2016, 133(4): 257-261.
- [25] Zhang ZP, Su X, Liu CW, et al. Use of intra-aortic balloon pump support for oo-zing-type cardiac rupture after acute myocardial infarction [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(1): 120. e1-3.
- [26] 叶家欣, 葛敏, 王东进. 急性心肌梗死后心脏破裂的治疗体会 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(7): 554-558.
- [27] Cinq-Mars A, Voisine P, Dagenais F, et al. Risk factors of mortality after surgical correction of ventricular septal defect following myocardial infarction: retrospective analysis and review of the literature [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206(3): 27-36.
- [28] Okonogi T, Otsuka Y, Saito T. Repaired left ventricular free wall rupture after acute myocardial infarction by percutaneous intrapericardial fibrin-glue injection therapy [J]. *J Invasive Cardiol*, 2013, 25(9): E186-E187.
- [29] Jones BM, Kapadia SR, Smedira NG, et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(31): 2060-2068.
- [30] Yang JH, Hahn JY, Song YB, et al. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(6): 592-601.
- [31] Leuschner F, Panizzi P, Chico-calero I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2010, 107(11): 1364-1373.

收稿日期: 2019-03-12