



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.008

· 论著 ·

人免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺陷综合征患者在联合抗反转录病毒治疗中静息心率和 QTc 间期变化的研究

徐文晶 董茜 吴其明 李俊南

[摘要] **目的** 探讨人免疫缺陷病毒(HIV)感染/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者(PLWHA)在联合抗反转录病毒治疗(cART)中静息心率和 QTc 间期的变化。**方法** 根据 CD4⁺T 淋巴细胞计数,将 110 例初发、规律进行 cART 的 PLWHA 分为 HIV 感染组(82 例)和 AIDS 组 28 例。两组患者均采用替诺福韦(TDF)、拉米夫定(3TC)联合依非韦伦(EFV)方案进行 cART。比较两组患者治疗前、治疗 1、3、6、12 个月时静息心率及 QTc 间期的变化。**结果** HIV 感染组患者治疗前后各时间点静息心率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。AIDS 组患者治疗 6、12 个月时静息心率低于同组治疗前($P<0.05$)。HIV 感染组患者治疗前、治疗 1、3 个月时静息心率均低于 AIDS 组同一时间($P<0.05$)。HIV 感染组患者治疗 3 个月时 QTc 间期长于同组治疗前($P<0.05$)。治疗前 AIDS 组患者 QTc 间期长于 HIV 感染组($P<0.05$)。**结论** cART 前 AIDS 患者的静息心率高于 HIV 感染患者,QTc 间期长于 HIV 感染患者。cART 3 个月时 HIV 感染患者的 QTc 间期较治疗前延长。

[关键词] 人免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; 联合抗反转录病毒治疗; 静息心率; QTc 间期

[中图分类号] R512.91

[文献标识码] A

Changes of resting heart rate and QTc interval in processes of combined antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infected/acquired immune deficiency syndrome patients

Xu Wengjing, Dong Qian, Wu Qiming, Li Junnan. Department of Cardiovascular, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

[Abstract] **Objective** To analyze the changes of resting heart rate and QTc interval in processes of combined antiretroviral therapy (cART) in human immunodeficiency virus (HIV) infected/acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients (PLWHA). **Methods** According to CD4⁺ lymphocyte count, 110 PLWHA who were newly diagnosed and treated with cART regularly were divided into HIV infected group (82 cases) and AIDS group (28 cases). Patients in the two groups were all treated with tenofovir (TDF), lamivudine (3TC) combined with efavirenz (EFV) regimen for cART. Changes of resting heart rate and QTc interval between patients of HIV infected group and AIDS group before treatment, at 1, 3, 6, 12 months of treatment were compared. **Results** There were no significant differences of resting heart rate at each time point before and after treatment in patients of HIV infected group ($P>0.05$). Resting heart rate at 6 and 12 months of treatment was significantly lower than that before treatment in patients of AIDS group ($P<0.05$). Resting heart rate of patients in HIV infected group before treatment, at 1 and 3 months of treatment were all lower than those at the same time of patients in AIDS group ($P<0.05$). QTc interval at 3 months of treatment was significantly higher than that before treatment in patients of HIV infected group ($P<0.05$). QTc interval of patients in AIDS group was longer than that in HIV infected group before treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Resting heart rate of AIDS patients is higher and QTc interval is longer than those of HIV infected patients before cART. QTc interval of HIV infected patients at 3 months of cART is longer than that before treatment.

[Key words] Human immunodeficiency virus; Acquired immune deficiency syndrome; Combined antiretroviral therapy; Resting heart rate; QTc interval

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81803288)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院心血管内科(徐文晶、董茜、吴其明),质促中心(李俊南)

通讯作者:李俊南, E-mail: junnan0082@163.com

近年来,研究发现联合抗反转录病毒治疗(cART)能够有效抑制人免疫缺陷病毒(HIV)复制并减缓获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者病情进展,大大降低了此类人群的死亡率^[1]。然而,心源性猝死(SCD)仍是HIV感染患者心源性死亡的重要原因^[2],除了急性冠状动脉血栓事件外,HIV感染及cART引起的QTc间期延长是重要的原因之一^[3-4]。由于QTc间期是SCD重要的预测因子之一,因此,对抗病毒治疗过程中HIV感染/AIDS患者(PLWHA)QTc间期的监测具有重要意义。本研究通过对110例初发PLWHA在进行cART前及治疗1、3、6、12个月时静息心率及QTc间期的变化进行分析,并比较HIV感染患者与AIDS患者之间的差异,探讨在cART过程中静息心率及QTc间期的变化规律,以期为此类患者可能出现的恶性心律失常事件提供预警。

对象与方法

1. 对象:收集2017年6月~10月于我院门诊就诊的初发PLWHA 110例。HIV感染/AIDS诊断符合《中国艾滋病诊疗指南(2018版)》^[5],HIV的诊断包括流行病学史(包括不安全性生活史和静脉注射毒品史)、HIV抗体筛查试验阳性及HIV确证试验阳性;AIDS的诊断符合HIV感染且CD4⁺T淋巴细胞计数<200个/ μ l。纳入标准:(1)年龄18~65岁;(2)血清学HIV确证试验阳性;(3)拟应用替诺福韦(TDF)、拉米夫定(3TC)联合依非韦伦(EFV)方案行cART;(4)能配合规律进行12导联心电图检查。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期女性;(2)合并其他心律失常疾病或已经应用抗心律失常药物;(3)应用已知的可影响QT间期的抗生素、抗真菌、抗肿瘤等药物治疗;(4)合并机会性感染;(5)确诊的先天性长QT综合征及其他遗传性心律失常疾病;(6)合并家族遗传性心律失常病史;(7)贫血。其中男108例(98.18%),女2例(1.82%),年龄19~65岁,平均年龄(32.48±9.28)岁;BMI均在正常范围内;有吸烟史18例(16.36%);有既往疾病史6例(5.45%),其中高血压5例,2型糖尿病1例;合并乙型病毒性

肝炎(简称乙肝)7例(6.36%),合并丙型病毒性肝炎(简称丙肝)2例(1.82%),合并梅毒32例(29.09%);有心血管疾病家族史12例(10.91%);感染途径为异性性传播20例(18.18%),男-男性传播88例(80.00%),静脉注射海洛因2例(1.82%);HIV感染患者82例(74.55%,HIV感染组),AIDS患者28例(25.45%,AIDS组)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)临床资料收集:记录所有患者的年龄、性别、BMI、既往疾病史(包括高血压、2型糖尿病)、吸烟史、家族史及感染途径等,完善血常规、肝肾功能、尿酸、血糖、血脂、CD4⁺T淋巴细胞计数检测。

(2)心电图检查:应用GE MAC 5500心电图机自动化测量静息心率、QTc间期。QT间期为心电图QRS波起始至T波终止的时限,根据 Bazetts 公式计算QTc间期=QT间期/标准化心率(RR)^{0.5},RR=60/心率(次/分)。QTc间期的正常范围为360~440 ms,QTc间期>440 ms为QTc间期延长。

(3)治疗方法:两组患者均采用TDF+3TC+EFV方案进行cART,并于治疗第1、3、6、12个月时进行12导联体表心电图检查。

3. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验,多重比较采用Bonferroni校正方法;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较利用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者实验室检查结果比较:HIV感染组患者估算的肾小球滤过率(eGFR)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A(ApoA)、载脂

表1 两组患者基本资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	既往疾病史	乙肝	丙肝	梅毒
HIV感染组	82	80/2	31.84±9.35	21.80±2.97	4(4.88)	6(7.32)	1(1.22)	23(28.05)
AIDS组	28	28/0	34.89±8.92	22.43±2.44	2(7.14)	1(3.57)	1(3.57)	9(32.14)
P 值		0.998	0.135	0.397	0.653	0.673	0.460	0.814
组别	例数	吸烟史	心血管疾病家族史	感染途径				
				异性性传播	男-男性传播	静脉注射海洛因		
HIV感染组	82	13(15.85)	9(10.98)	13(15.85)	67(81.71)	2(2.44)		
AIDS组	28	5(17.86)	3(10.71)	7(25.00)	21(75.00)	0(0)		
P 值		0.559	0.696	0.401	0.590	-		

表 2 两组患者实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hb (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)	eGFR [ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	
HIV 感染组	82	117.26 ± 16.79	26.59 ± 17.37	24.48 ± 10.09	4.35 ± 1.11	70.93 ± 9.18	119.14 ± 10.18	
AIDS 组	28	113.94 ± 18.85	31.42 ± 27.37	27.78 ± 10.82	4.27 ± 1.14	76.60 ± 15.75	112.10 ± 14.83	
P 值		0.302	0.276	0.141	0.725	0.076	0.023	

组别	例数	UA (mmol/L)	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ApoA (mmol/L)
HIV 感染组	82	406.12 ± 83.16	5.98 ± 1.60	4.14 ± 0.81	1.46 ± 0.95	0.98 ± 0.25	2.58 ± 0.71	1.19 ± 0.24
AIDS 组	28	386.86 ± 121.97	5.47 ± 0.62	3.32 ± 0.67	1.31 ± 0.55	0.94 ± 1.00	2.03 ± 0.56	0.95 ± 0.26
P 值		0.436	0.098	<0.001	0.401	0.780	<0.001	<0.001

组别	例数	ApoB (mmol/L)	LP(a) [mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	CK [U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	CK-MB (U/L)	ESR [mm/h, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	CRP [mg/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]
HIV 感染组	82	0.77 ± 0.19	7.70(3.70, 21.95)	89.65(64.43, 114.40)	17.70 ± 8.59	8.00(3.50, 20.00)	1.00(0.40, 1.95)
AIDS 组	28	0.67 ± 0.15	8.10(3.25, 11.75)	57.80(41.00, 86.40)	15.98 ± 6.29	44.00(17.50, 78.50)	3.30(1.00, 11.65)
P 值		0.014	0.478	0.016	0.434	0.001	0.023

注: BUN: 尿素氮; SCr: 血肌酐; UA: 尿酸; FPG: 空腹血糖; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LP(a): 脂蛋白(a)

蛋白 B(ApoB)、肌酸激酶(CK)水平均高于 AIDS 组, 红细胞沉降率(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)水平均低于 AIDS 组($P < 0.05$), 而两组患者其余实验室检查结果比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2. 两组患者治疗前后静息心率和 QTc 间期比较: HIV 感染组患者治疗前后各时间点静息心率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。AIDS 组患者治疗 6、12 个月时静息心率低于同组治疗前($P < 0.05$)。HIV 感染组患者治疗前、治疗 1.3 个月时静息心率均低于 AIDS 组同一时间($P < 0.05$)。HIV 感染组患者治疗 3 个月时 QTc 间期高于同组治疗前($P < 0.05$)。治疗前 AIDS 组患者 QTc 间期长于 HIV 感染组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后静息心率和 QTc 间期比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	静息心率(次/分)	QTc 间期(ms)
HIV 感染组	治疗前	82	82.93 \pm 12.25
	治疗 1 个月	82	82.11 \pm 14.65
	治疗 3 个月	82	83.25 \pm 11.66
	治疗 6 个月	82	80.62 \pm 12.83
	治疗 12 个月	82	78.15 \pm 11.49
AIDS 组	治疗前	28	90.72 \pm 16.65 ^b
	治疗 1 个月	28	93.21 \pm 16.25 ^b
	治疗 3 个月	28	90.15 \pm 14.68 ^b
	治疗 6 个月	28	83.00 \pm 11.58 ^a
	治疗 12 个月	28	79.27 \pm 12.26 ^a

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与 HIV 感染组同一时间比较, ^b $P < 0.05$

讨 论

有研究结果显示, QTc 间期延长与恶性心律失常及 SCD 独立相关^[6], 在 PLWHA 中 SCD 的发生率为平均 2.6 次/10 000 人年, 较具有相似危险因素 HIV 阴性患者高 4.5 倍, 无论既往是否有心脏疾病史, HIV 感染患者均极易出现长 QT 间期导致的尖端扭转型室性心动过速进而诱发 SCD。因此, QTc 间期作为 PLWHA

SCD 的预测因子, 受到越来越多的关注。

QT 间期是指从 QRS 波群起点到 T 波终点时限, 正常范围为 360 ~ 440 ms, 是心室除极及复极过程动作电位在心电图上的体现, QTc 间期是校正了心率对 QT 间期的影响, 正常范围为 400 ~ 440 ms。QTc 间期是衡量心室复极的重要指标, 在心肌缺血、心室肥大、心室内传导阻滞、心肌纤维化及心肌细胞代谢紊乱等情况下均会由于传导速度减慢造成心室复极延缓从而导致 QTc 间期延长。同时, QTc 间期还受心率、性别、年龄、种族、高血压、糖尿病、药物、低钾血症及自主神经功能等多种因素的影响^[7]。有报道称, PLWHA QTc 间期延长的发病率明显升高, 除了传统的危险因素, HIV 是 QTc 间期延长的独立危险因素^[8]。此外, 抗病毒药物的应用包括抗反转录病毒药物[包括蛋白酶抑制剂(Pis)和非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)等]均可通过影响心脏 HERG K^+ 通道进而导致 QTc 间期延长^[9]。另外, PLWHA 有更多的机会应用美沙酮、抗心律失常药物、抗生素及精神药物等从而导致获得性 QTc 间期延长。研究表明, 有 5% ~ 45% 处于不同病程中的 HIV 感染患者发生了 QTc 间期延长^[10-12]。也有研究结果显示, QTc 间期延长多于 HIV 感染晚期出现, 可能与慢性 HIV 病毒感染对心肌细胞的损伤有关, 具体机制尚未明确^[13]。

本研究纳入 110 例 PLWHA 均采用相同的方案进行规律的抗病毒治疗, 其中男性占 98.18%, 平均年龄(32.48 \pm 9.28)岁, 80% 的患者为男-男同性传播, 合并乙肝 7 例(6.36%), 丙肝 2 例(1.82%), 梅毒 32 例(29.09%), AIDS 患者 28 例(25.45%), HIV 感染患者 82 例(74.55%), 符合目前 PLWHA 的一般状况和分布规律。入组患者在 cART 前血生化指标均在正常范围内。HIV 感染组患者 eGFR、TC、LDL-C、ApoA、ApoB、CK 水平均高于 AIDS 组, 有研究提示 HIV 病毒感染本

身会导致脂肪组织的促炎性改变,从而导致脂肪细胞营养不良和脂质代谢异常^[14],具体机制尚待进一步研究。

本研究结果显示,随着抗病毒治疗的进行,PLWHA 的静息心率逐渐减慢,AIDS 组患者治疗 6、12 个月时静息心率低于治疗前。对于 PLWHA,由于其免疫力低下,可较多地因发热、贫血、炎症激活及基础代谢率增加等导致自主神经功能紊乱、交感神经激活而引起心率增快^[15-16],更易于伴有机会性感染等引起心率增加,治疗后病毒复制被抑制,心率较治疗前明显下降。有研究发现,HIV 对心肌的损伤可影响心肌组织电生理稳定性,导致肾上腺素水平升高,心率增快^[17]。本研究排除了贫血、机会性感染等导致心率增快患者。有研究发现,在治疗前 3 个月,由于 AIDS 患者较高的免疫抑制状态,CD4⁺T 淋巴细胞减少,静息心率较 HIV 感染患者显著增快。静息心率作为植物神经功能的表現之一,期待对其更深入的研究为评估病情及预测风险提供依据。

HIV 感染人体后能产生抑制 HERG K⁺ 通道钾电流的 Tat 和 Gp120 等 HIV 相关蛋白,通过影响心肌细胞复极,导致长 QT 间期综合征^[18]。本研究入组患者均采用国际一线推荐方案 TDF + 3TC + EFV 联合治疗,在治疗方 案中仅非核苷类反转录酶抑制剂 EFV 有可延长 QT 间期的报道,排除了抗病毒药物的干扰及其他药物的影响。本研究中,cART 前长 QT 间期的发生率为 13.64%,在治疗第 1、3、6、12 个月时的长 QT 间期发生率分别为 10.91%、14.55%、6.36% 和 3.64%,提示长 QT 间期的发病率与病程密切相关,在抗病毒治疗后发病率逐渐下降。本研究提出 AIDS 患者在治疗 3 个月时 QTc 间期较治疗前延长,提示在抗病毒药物的作用下 HIV 对机体的影响仍可持续 3 个月,随着病毒的进一步抑制,机体免疫力的恢复和提高,QTc 间期呈逐渐缩短趋势。同时,本研究结果显示,治疗前 HIV 感染组患者 QTc 间期低于 AIDS 组。既往研究结果提示,CD4⁺T 淋巴细胞计数是长 QTc 间期的独立预测因子^[19],本研究结果与之相符。在初期由于 HIV 的大量复制,各种机会性感染和肿瘤产生毒素,免疫状态低下的 AIDS 患者更易由于心肌复极受影响而导致 QT 间期延长,与既往研究^[13]结果相类似。本研究中 AIDS 患者 ESR 和 CRP 水平均高于 HIV 感染患者,提示 AIDS 患者的炎症水平较高,且治疗前 AIDS 患者的 QTc 间期长于 HIV 感染患者。既往研究结果显示,炎症因子可通过影响钾和钙离子通道的表达调节心室复极,延长 QTc 间期^[12]。

本研究随访时间有限,对于 cART 1 年后 QTc 间期的变化规律尚不清楚,有待于持续的随访探索其规律。由于疾病的传播特性,入组患者中女性 HIV 感染患者所占比例较低,女性患者的变化规律还需有针对性地建

立相关队列进行研究。由于初发患者多处于疾病的初级阶段,满足入组条件的 AIDS 患者较少,病情较轻,合并症较少,尚未大量应用其他药物,与临床的实际结果有一定差距,可能对结果产生部分影响,有待于多中心大样本的进一步研究。

综上,cART 前 AIDS 患者的静息心率高于 HIV 感染者,QTc 间期长于 HIV 感染者,cART 3 个月时 AIDS 患者的 QTc 间期较治疗前延长。故其在抗病毒治疗后 3 个月时应尤其警惕与长 QTc 间期相关的恶性心律失常及猝死的风险,慎用可延长 QTc 间期的药物^[14],监测 QTc 间期变化。

参 考 文 献

- [1] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9635): 293-299.
- [2] Tseng ZH, Secemsky EA, Dowdy D, et al. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (21): 1891-1896.
- [3] Grandy SA, Brouillette J, Fiset C. Reduction of ventricular sodium current in a mouse model of HIV [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21 (8): 916-922.
- [4] 沈芳, 刘惜年, 汪邦芳, 等. 高效抗反转录病毒治疗对艾滋病患者心电图的影响 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36 (6): 404-406.
- [5] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) [J]. *新发传染病电子杂志*, 2019, 4 (2): 65-84.
- [6] Nielsen JB, Graff C, Rasmussen PV, et al. Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interval: evaluating age and gender differences in a large primary care population [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (20): 1335-1344.
- [7] Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al. Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study [J]. *HIV Clin Trials*, 2009, 10 (4): 261-268.
- [8] Knudsen AD, Kofoed KF, Gelpi M, et al. Prevalence and risk factors of prolonged QT interval and electrocardiographic abnormalities in persons living with HIV [J]. *AIDS*, 2019, 33 (14): 2205-2210.
- [9] Unal EE, Cekirdekci EI, Evren H, et al. Abnormal Dispersion of Ventricular Repolarization as a Risk Factor in Patients with Human Immunodeficiency Virus: Tp-e interval, Tp-e/QTc ratio [J]. *Med Princ Pract*, 2020, 29 (6): 544-550.
- [10] Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76 (1): 48-57.
- [11] Reinsch N, Arendt M, Geisel MH, et al. Prolongation of the QTc interval in HIV-infected individuals compared to the general population [J]. *Infection*, 2017, 45 (5): 659-667.
- [12] Wu KC, Zhang L, Haberlen SA, et al. Predictors of electrocardiographic QT interval prolongation in men with HIV [J]. *Heart*, 2019, 105 (7): 559-565.
- [13] Ogunmola OJ, Oladosu YO, Olamoyegun MA. QTc interval prolongation in HIV-negative versus HIV-positive subjects with or without antiretroviral drugs [J]. *Ann Afr Med*, 2015, 14 (4): 169-176.
- [14] Koethe JR, Lagathu C, Lake JE, et al. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6 (1): 48.
- [15] Manga P, Mccutcheon K, Tsabedze N, et al. HIV and Nonischemic Heart Disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (1): 83-91.
- [16] Stein JH, Hsue PY. Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection [J]. *JAMA*, 2012, 308 (4): 405-406.
- [17] Neumann T, Kondratieva J, Breuckmann F, et al. HIV-associated cardiomyopathy [J]. *Herz*, 2005, 30 (6): 545-549.
- [18] Jiang Y, Chai L, Fasae MB, et al. The role of HIV Tat protein in HIV-related cardiovascular diseases [J]. *J Transl Med*, 2018, 16 (1): 121.
- [19] Gili S, Mancone M, Ballocca F, et al. Prevalence and predictors of long corrected QT interval in HIV-positive patients: a multicenter study [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017, 18 (7): 539-544.

(收稿日期: 2020-09-07)

(本文编辑: 周三凤)