·临床研究·

联合N端脑钠肽前体、估算的肾小球滤过率及超敏C-反应蛋白对急性心肌梗死患者院内发生1型心肾综合征的危险分层评估

张德强,李虹伟*,陈海平,马清,陈晖,刑云利
(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心内科,北京 100050)

【摘 要】 **目的** 观察N端脑钠肽前体(NT-proBNP)、估算的肾小球滤过率(eGFR)及超敏C-反应蛋白(hs-CRP)对急性心肌梗死患者在院内发生1型心肾综合征(CRS1)及危险分层中的作用。**方法** 回顾性分析2012年12月至2017年2月北京友谊医院心血管中心数据库中急性心肌梗死患者2 094例。收集包括NT-proBNP、eGFR及hs-CRP在内的临床资料。按照每组人数大致相等的原则,分段考察NT-proBNP、eGFR及hs-CRP的值与CRS1发生率和院内死亡率之间的关系。采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析。Kaplan-Meier生存分析及COX比例风险回归评估异常指标的数目对院内死亡的影响。**结果** 随着NT-proBNP的升高、eGFR的下降以及hs-CRP的升高,急性心肌梗死患者的院内CRS1发生率及院内死亡率均有升高趋势($P<0.05$)。随着CRS1加重,eGFR有下降趋势,NT-proBNP及hs-CRP在CRS1达到重度之前具有升高趋势。Kaplan-Meier生存分析显示,患者的院内累积生存率随着异常指标数目的增加而降低($P<0.001$)。≥2个指标异常是患者院内死亡的独立危险因素(RR=2.452,95%*CI* 1.105~5.440;$P=0.027$)。**结论** 联合NT-proBNP、eGFR和hs-CRP将有助于对急性心肌梗死患者院内发生CRS1进行危险分层。

【关键词】 肾小球滤过率;1型心肾综合征;N端脑钠肽前体;超敏C-反应蛋白;危险分层
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.053

Stratified risk analysis for in-hospital development of type 1 cardio-renal syndrome in patients with acute myocardial infarction using a combination of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, estimated glomerular filtration rate and high sensitivity C-reactive protein

ZHANG De-Qiang, LI Hong-Wei*, CHEN Hai-Ping, MA Qing, CHEN Hui, XING Yun-Li
(Internal Medical Department, Medical Health Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【**Abstract**】 **Objective** To observe the effectiveness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in risk stratification for the development of type 1 cardiorenal syndrome (CRS1) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A retrospective analysis was made of the available data of NT-proBNP, eGFR, and hs-CRP for 2 094 AMI patients in Cardiovascular Center of Beijing Friendship Hospital Database Bank (CBD BANK). The patients were divided into quartiles of an approximately equal number to assess the relationship of the three biomarkers with CRS1 incidence and in-hospital mortality. Statistical analyses were performed using SPSS 22.0. Kaplan-Meier survival analysis and COX proportional hazard regression were used to assess the effect of the number of abnormal biomarkers on in-hospital mortality. **Results** The incidence of CRS1 and in-hospital mortality increased in AMI patients as NT-proBNP and hs-CRP increased, and eGFR decreased ($P<0.05$). As CRS1 was aggravated, eGFR tended to decrease, and NT-proBNP and hs-CRP tended to increase before CRS1 became severe. Kaplan-Meier survival analysis showed that the in-hospital mortality in the AMI patients was correlated with the number of abnormal biomarkers ($P<0.001$). Abnormal biomarkers ≥2 was an independent risk factor for in-hospital death (*RR*=2.452, 95%*CI* 1.105-5.440; $P=0.027$). **Conclusion** The combination of NT-proBNP, eGFR, and hs-CRP at presentation may assist risk stratification for the development of CRS1 in AMI patients.

【**Key words**】 glomerular filtration rate; type 1 cardiorenal syndrome; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; high sensitivity C-reactive protein; risk stratification

Corresponding author: *LI Hong-Wei*, *E-mail*: *lhw19656@sina.com*

收稿日期:2019-02-12;**接受日期**:2019-03-25
通信作者:李虹伟,E-mail:lhw19656@sina.com

1型心肾综合征(cardiorenal syndrome type 1, CRS1)系指由急性心功能恶化(如急性心源性休克、失代偿性心力衰竭等)引起的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和(或)功能障碍。急性心肌梗死患者出现AKI或CRS1后,会明显增加短期及长期不良预后风险[1-3]。探寻CRS1早期预测指标并明确其在危险分层中的作用具有重要临床意义。到目前为止,临床上还欠缺能够对CRS1进行早期预测的理想指标,也没有国际公认的危险分层方法。我们的既往研究[4]提示,联合与CRS1发生机制相关的生物标志物N端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、超敏C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)以及估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)有利于CRS1的预测。本文将对上述指标在CRS1危险分层中的作用做初步探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究数据来自首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心数据库(cardiovascular center of Beijing friendship hospital database bank, CBD BANK)。回顾性分析2012年12月至2017年2月CBD BANK中急性心肌梗死[5,6](包括急性ST段抬高型心肌梗死及急性非ST段抬高型心肌梗死)患者2 094例,其中177例出现CRS1,占8.4%;63例发生院内死亡,占3.0%。纳入标准:(1)>18岁;(2)症状出现后48 h内接受治疗。排出标准:(1)入院血清肌酐值≥442 mmol/L;(2)血液透析、腹膜透析;(3)肾移植;(4)脓毒症;(5)其他可能导致肾功能不全的系统性疾病;(6)数据不全。

1.2 方法

回顾性收集患者年龄、性别、既往病史等临床资料。NT-proBNP应用化学发光酶联免疫法及MAGTRATION®法进行检测;hs-CRP应用颗粒增强免疫透射比浊法进行检测;血清肌酐应用苦味酸法进行检测。入院后对患者行Killip心功能分级,Killip≥Ⅱ级定义为心功能不全。应用eGFR做为肾功能的评价指标。AKI依据急性肾损伤网络(acute kidney injury network, AKIN)标准诊断,即血清肌酐值较基线升高≥0.3 mg/dl(1 mg/dl=0.0168 μmol/L)或血清肌酐值较正常升高≥0.5倍。基线肌酐值定义为入院时的血清肌酐值。部分患者出院时的血清肌酐值低于入院时,此部分患者的基线值定义为出院时的血清肌酐值。

1.3 CRS1及危险程度的确定

CRS1定义为急性心力衰竭后出现AKI,具有心力衰竭和AKI两种特征,即:Killip≥Ⅱ级合并AKI[7]。参考既往相关研究[2],将CRS1的严重程度分为轻度、中度及重度,具体定义如下。(1)轻度CRS1组:Killip分级Ⅱ级,并且血浆肌酐值升高≥0.3 mg/dl且<0.5 mg/dl。(2)中度CRS1组:Killip分级Ⅱ级,并且血浆肌酐值升高≥0.5 mg/dl;或Killip分级大于Ⅱ级,并且血浆肌酐值升高<0.5 mg/dl。(3)重度CRS1组:Killip分级大于Ⅱ级,并且血浆肌酐值升高≥0.5 mg/dl。

1.4 分组及研究终点

按照每组患者人数大致相等的原则,分段考察NT-proBNP、eGFR及hs-CRP的值与CRS1发生率和院内死亡率之间的关系。为明确NT-ProBNP、eGFR以及hs-CRP的值与CRS1严重程度之间的关系,按照CRS1的严重程度进行分组。为明确3个指标联合对院内生存的影响,按照指标异常的数目进行分组[本课题组在前期研究中,根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线中最大约登指数确定了NT-proBNP、eGFR及hs-CRP的截断点,我们将指标异常定义为:eGFR≤71.29 ml/(min·1.73 m^2)、NT-proBNP≥2573 pg/ml、hs-CRP≥8.03 mg/L]。生存分析过程中的终点事件为院内全因死亡。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料中呈偏态分布者以中位数(M)和四分位数间距(Q)分别表示数据的集中趋势和离散趋势,两组间比较采用Mann-Whitney U非参数检验,4组等级资料比较选用多个独立样本的Jonckheere-Trpstra非参数检验,组间比较时应用Bonferroni矫正。计数资料以百分率表示,两组间比较采用χ^2检验。指标异常的数目对院内预后的影响采用Kaplan-Meier生存分析及Cox比例风险回归分析,生存曲线的比较应用Log-rank检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NT-proBNP、eGFR及hs-CRP的值与CRS1发生率和院内死亡率之间的关系

在对eGFR[ml/(min·1.73 m^2)]的分析中,eGFR>100.26者523例,CRS1的发生率最低为1.0%,全因死亡率为0.4%;83.65≤eGFR<100.26者524例,CRS1的发生率为1.9%,全因死亡率为2.3%;64.26≤eGFR<83.65者524例,CRS1的发生率为6.9%,全因死亡率为2.5%;eGFR<64.26者

523例,CRS1的发生率最高为24.1%,全因死亡率为6.9%。可见随着eGFR的下降,CRS1的发生率和全因死亡率均显著逐渐上升($P<0.001$)。

在对NT-proBNP(pg/ml)的分析中,NT-proBNP<208者476例,CRS1的发生率为1.9%,全因死亡率为1.1%;208≤NT-proBNP<738者473例,CRS1的发生率为1.9%,全因死亡率为1.3%;738≤NT-proBNP<2 816者474例,CRS1的发生率为6.3%,全因死亡率为2.1%;NT-proBNP≥2 816者474例,CRS1的发生率最高为23.8%,全因死亡率为7.0%。可见随着NT-proBNP的升高,CRS1的发生率和全因死亡率均显著逐渐上升($P<0.001$)。

在对hs-CRP(mg/L)的分析中,hs-CRP<2.29者511例,CRS1的发生率最低为2.7%,全因死亡率为1.8%;2.29≤hs-CRP<6.60者510例,CRS1的发生率为4.3%,全因死亡率为1.2%;6.60≤hs-CRP<17.25者508例,CRS1的发生率为9.4%,全因死亡率为3.7%;hs-CRP≥17.25者509例,CRS1的发生率最高为15.7%,全因死亡率为3.7%。可见随着hs-CRP的升高,CRS1的发生率和全因死亡率均显著上升($P<0.05$)。

2.2 eGFR、NT-proBNP及hs-CRP的值与CRS1严重程度之间的关系

随着CRS1病情加重,入院eGFR有下降趋势,而入院NT-proBNP和hs-CRP的值在达到重度之前有逐渐升高的趋势(表1)。

2.3 异常指标的数目与院内死亡的关系

共计对1 855例患者进行院内死亡与异常指标数目关系研究,分为0个指标异常组($n=661$),1个指标异常组($n=644$),2个指标异常组($n=345$),3个指标异常组($n=205$)。Kaplan-Meier生存分析显示,患者的院内累积生存率随着指标异常数目的增加而降低,经Log-rank检验后,各组间累积生存率差异存在统计学意义($P<0.001$;图1)。

2.4 Cox比例风险回归

在矫正协变量后,结果表明,≥2个指标异常、年龄增长、未应用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和(或)血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)治疗以及未应用利尿剂治疗是急性心肌梗死患者院内死亡的独立风险因素($P<0.05$;表2)。

表1 CRS1不同严重程度组中入院eGFR、NT-proBNP及hs-CRP的值

Table 1 Values of eGFR, NT-proBNP and hs-CRP at admission in different severity CRS1 groups [$M(Q_1, Q_3)$]

Group	n	eGFR[ml/(min·1.73 m^2)]	NT-proBNP(pg/ml)	hs-CRP(mg/L)
Non-CRS1	1 917	85.60(67.60, 101.50) $^{\#\triangle}$	626(193, 2 236) $^{\#\triangle}$	5.9(2.2, 15.7) $^{\#\triangle}$
Mild CRS1	71	57.08(36.54, 74.36) *	3 946(1 777, 14 538) *	15.2(6.3, 29.0) *
Moderate CRS1	67	43.41(28.98, 64.66) *	9 352(3 166, 21 200) *	18.0(9.0, 31.0) *
Severe CRS1	39	36.74(24.38, 60.07) $^{*\#}$	7 869(2 092, 19 576) *	16.0(10.3, 24.8) *

CRS1: cardiorenal syndrome type 1; eGFR: estimated glomerular filtration rate; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein. Compared with non-CRS1 group, $^{*}P<0.05$; compared with mild CRS1 group, $^{\#}P<0.05$; compared with moderate CRS1 group, $^{\triangle}P<0.05$.

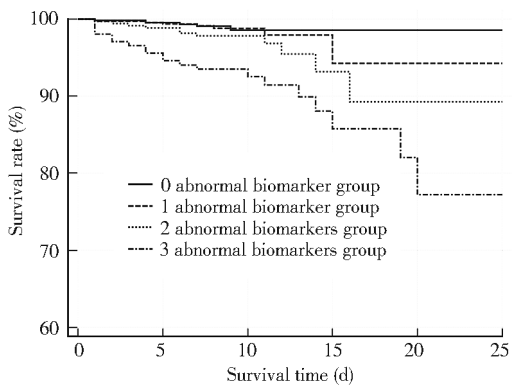


图1 不同异常指标数目组患者的Kaplan-Meier生存分析

Figure 1 Kaplan-Meier survival analysis of different numbers of abnormal biomarker groups

3 讨 论

心肾综合征反应了心脏与肾脏在疾病状态下交互作用的过程。近些年来很多研究都在试图解释CRS1的病生理过程,到目前为止,其发生机制并不明确。现有的资料主要集中在研究CRS1血流动力学以及非血流动力学机制。传统血流动力学机制认为:在急性病理情况下,“前向衰竭”导致的心排出量下降超过了肾脏代偿能力,此时肾脏的低灌注以及肾小球、肾小管的低氧是导致肾损伤的主要原因。但随着研究的深入,人们发现心力衰竭后肾静脉充血在肾脏损伤中发挥了更加重要的作用,与肾功能下降存在联系的是右房压或中心静脉压的升高,

表 2 急性心肌梗死患者院内全因死亡的 Cox 比例风险回归分析

Table 2 COX proportional hazard regression analysis of all-cause hospital death occurrence in patients with AMI

Covariate	*RR*(95%*CI*)	*P* value
≥2 abnormal biomarkers	2.452(1.105-5.440)	0.027
Age	1.063(1.025-1.102)	0.001
Female	1.023(0.514-2.034)	0.949
Hemoglobin at admission	0.994(0.933-1.057)	0.839
Hematocrit at admission	1.001(0.810-1.238)	0.991
Albumin at admission	1.070(0.980-1.169)	0.132
Glucose at admission	0.998(0.994-1.003)	0.493
Previous coronary artery disease	1.771(0.919-3.413)	0.088
Previous hypertension	0.976(0.482-1.974)	0.946
Previous diabetes mellitus	1.588(0.739-3.412)	0.236
Previous chronic kidney disease	0.476(0.111-2.042)	0.318
ACEI and/or ARB after admission	0.013(0.002-0.096)	<0.001
Diuretics after admission	0.070(0.009-0.520)	0.009

AMI: acute myocardial infarction; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker.

而不是心输出量或心脏指数的下降[8,9]。NT-proBNP 是急性和慢性心力衰竭的诊断及预测指标,当心肌受到牵拉时会释放入血。在本研究中,我们假设 NT-proBNP 是 CRS1 发生的病生理过程中反应中心静脉压以及右房压升高的间接指标,据此评估其对 CRS1 的危险分层能力。另一方面,在非血流动力学机制中,炎症因素在 CRS1 发生的病生理过程中起着至关重要的作用。CRS1 患者血浆中的促炎症因子(如:肿瘤坏死因子 α 与白细胞介素 6)水平较健康对照人群明显升高[10,11]。而 hs-CRP 是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白。本研究提示 hs-CRP 作为一种全身性炎症反应急性期的标志物,有助于对 CRS1 进行危险分层。

目前有关 CRS1 危险分层的研究相对较少,国际上亦缺乏针对 CRS1 的公认分层方法。现有的资料[12]提示,部分新型生物标志物[如:中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL)、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-beta-D-glucosaminidase,NAG)、肾损伤分子 1(kidney injury molecule-1,KIM-1)、白细胞介素 18(interleukin-18,IL-18)]有助于 CRS1 的危险分层。与这些新型的生物标志物相比,eGFR、NT-proBNP 及 hs-CRP 等传统的生物标志物在临床上更容易得到。既往研究[13]显示,NT-proBNP 是一种反应综合心肾负荷的生物标志物,在心脏急症的早期风险分层中非常有用。根据 NT-proBNP、超敏肌钙蛋白 T(high-sensitivity troponin T, hs-TnT)的截断点,结合 eGFR 有助于慢性心力衰竭的危险分层[14]。对于急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)患者,可将血浆 hs-CRP 及尿酸的值作为危险分层指标[15]。本研究结果表明,随着 NT-proBNP 和 hs-CRP 的升高以及 eGFR 的下降,急性心肌梗死患者的院内 CRS1 发生率、严重程度以及院内死亡率均有升高趋势,根据 ROC 曲线最大约登指数所确定的 NT-proBNP、eGFR 及 hs-CRP 的异常截断点,≥2 个指标异常将明显增加患者院内死亡的风险。所以,临床上应用 eGFR、NT-proBNP 及 hs-CRP 3 个指标将有助于对急性心肌梗死发生 CRS1 的患者进行危险分层。

本研究存在以下局限性:(1)单中心研究;(2)回顾性观察研究可能会导致本研究结果与以后的相关研究结果产生差异;(3)样本量较小。基于以上的局限性,在未来的临床研究中需要进一步开展前瞻性的多中心研究来证实本研究的结果。除此之外,还需要进一步开展研究来寻找更好的指标以及联合模型来提高 CRS1 的危险分层能力。

综上所述,eGFR、NT-proBNP 和 hs-CRP 不仅与急性心肌梗死患者 CRS1 的发生率及严重程度存在一定相关性,还与其院内死亡率存在一定相关性,≥2 个指标异常将明显增加患者院内死亡的风险。因此,联合 NT-proBNP、eGFR 和 hs-CRP 将有助于对发生 CRS1 的急性心肌梗死患者进行危险分层。

【参考文献】

[1] Fox CS, Muntner P, Chen AY, *et al*. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry[J]. Circulation, 2012, 125(3): 497-504. DOI: 10.1161/circulationaha.111.039909.

[2] Gonzalez RP, Comba PC, Esteban MR, *et al*. Incidence, mortality and positive predictive value of type 1 cardiorenal syndrome in acute coronary syndrome[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0167166. DOI: 10.1371/journal.pone.0167166.

[3] 杜辉, 刘桂峰, 杨洁. 老年心肾综合征患者的临床特征和预后分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(5): 377-381. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.089.
Du H, Liu GF, Yang J. Clinical characteristics and prognosis of cardiorenal syndrome in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(5): 377-381. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.089.

[4] Zhang DQ, Li HW, Chen HP, *et al*. Combination of amino-terminal pro-BNP, estimated GFR, and high-sensitivity CRP for predicting cardiorenal syndrome type 1 in acute myocardial infarction patients[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(19): e009162. DOI: 10.1161/jaha.118.009162.

[5] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, *et al*. ESC guidelines for the

management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2011, 32(23): 2999-3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236.

[6] Steg PG, James SK, Atar D, *et al*. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2012, 33(20): 2569-2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215.

[7] Mccullough PA, Kellum JA, Haase M, *et al*. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)[J]. Contrib Nephrol, 2013, 182: 82-98. DOI: 10.1159/000349966.

[8] Chen KP, Cavender S, Lee J, *et al*. Peripheral edema, central venous pressure, and risk of AKI in critical illness[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(4): 602-608. DOI: 10.2215/cjn.08080715.

[9] F Gnanaraj J, von Haehling S, Anker SD, *et al*. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome[J]. Kidney Int, 2013, 83(3): 384-391. DOI: 10.1038/ki.2012.406.

[10] Virzi GM, Torregrossa R, Cruz DN, *et al*. Cardiorenal syndrome type 1 may be immunologically mediated: a pilot evaluation of monocyte apoptosis[J]. Cardiorenal Med, 2012, 2(1): 33-42. DOI: 000335499.

[11] Lassus JP, Harjola VP, Peuhkurinen K, *et al*. Cystatin C, NT-proBNP, and inflammatory markers in acute heart failure: insights into the cardiorenal syndrome[J]. Biomarkers, 2011, 16(4): 302-310. DOI: 10.3109/1354750x.2011.555822.

[12] Hou FF, Yang X. Advances in the management of acute cardiorenal syndrome in China: biomarkers for predicting development and outcomes[J]. Kidney Dis (Basel), 2017, 2(4): 145-150. DOI: 10.1159/000449026.

[13] Yamashita T, Seino Y, Ogawa A, *et al*. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency[J]. J Cardiol, 2010, 55(3): 377-383. DOI: 10.1016/j.jjcc.2010.01.008.

[14] Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, *et al*. High-sensitivity troponin T, NT-proBNP and glomerular filtration rate: a multimarker strategy for risk stratification in chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2019, 277: 166-172. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.079.

[15] Ma QQ, Yang XJ, Yang NQ, *et al*. Study on the levels of uric acid and high-sensitivity C-reactive protein in ACS patients and their relationships with the extent of the coronary artery lesion[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(20): 4294-4298.

(编辑：吕青远)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起,我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码,应著录,列于末尾。

示例:

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及meta分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址：100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话：010-66936756
网址：www.mode301.cn
E-mail：zhlndqg@mode301.cn