

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002704

不同剂量瑞舒伐他汀对老年高血压并射血分数保留型慢性心力衰竭患者心室重构的影响

黄鑫涛, 白保强, 李之恒, 李小红, 李耀征, 李中原, 孙亚勤
(河南省驻马店市中心医院心血管内科, 驻马店 463000)

【摘要】目的:探讨不同剂量的瑞舒伐他汀对老年高血压并射血分数保留型慢性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者心室重构的影响。**方法:**选择老年高血压并 HFpEF 患者 128 例,按照数字表法随机分为 2 组,在常规心力衰竭治疗的基础上,2 组均给予瑞舒伐他汀晚上顿服,低剂量组(64 例,10 mg/d)和高剂量组(64 例,20 mg/d),2 组疗程均为 6 个月。治疗前及治疗 6 个月后监测患者的左室重构相关指标[左室舒张末期后壁厚度(left ventricular end-diastolic posterior wall thickness, LVPWT)、舒张末期室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVST)、左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)]、左室舒张功能相关指标[左室等容舒张时间(isovolumetric relaxation time, IVRT)、E 峰减速时间(deceleration time, DT)、左房容积指数(left atrial volume index, LAVI)、舒张早期二尖瓣血流速度和舒张早期二尖瓣环运动速度的比值(E/E')],心功能相关指标[心肌活动指数(Tei 指数)、N 端 B 型脑钠肽前体(N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、6 min 步行距离(6 minute walking test, 6-MWT)],心肌纤维化相关指标[半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)、可溶性 ST2(soluble ST2, sST2)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)]及炎症反应指标[高敏 C 反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]水平的变化;记录治疗 6 个月内主要心脏不良事件及药物不良反应,记录治疗前及治疗每个月后各时间点 2 组患者的心房颤颤存在例数。**结果:**治疗 6 个月后,2 组患者的左室重构相关指标(LVPWT、IVST、LVMI)、左室舒张功能相关指标(IVRT、DT、LAVI、E/E')、心功能相关指标(Tei 指数、NT-proBNP、6-MWT)、心肌纤维化相关指标(Gal-3、sST2、CTGF、TGF- β 1)及炎症反应指标(hs-CRP、MMP-9、IL-6、TNF- α)均较治疗前明显改善(均 $P < 0.01$),且高剂量组的改善更明显(均 $P < 0.05$);高剂量组主要心脏不良事件发生率低于低剂量组($\chi^2 = 4.195, P = 0.041$);2 组患者药物不良反应发生率比较无统计学差异($\chi^2 = 1.888, P = 0.169$);治疗后各时间点 2 组患者的心房颤颤存在率比较无统计学差异(均 $P > 0.05$)。**结论:**瑞舒伐他汀高剂量比低剂量能更有效改善 HFpEF 患者的心室重构、心室舒张功能及心功能,降低主要心脏不良事件发生率,且不增加不良反应。瑞舒伐他汀的抗炎、抗心肌纤维化可能为其作用机制之一。

【关键词】慢性心力衰竭;射血分数保留;瑞舒伐他汀;炎症反应;心肌纤维化;心室重构

【中图分类号】R541.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-05-03

Effects of different doses of rosuvastatin on ventricular remodeling in elderly patients with hypertension and chronic heart failure with preserved ejection fraction

Huang Xintao, Bai Baoqiang, Li Zhiheng, Li Xiaohong, Li Yaozheng, Li Zhongyuan, Sun Yaqin
(Department of Cardiovascular Medicine, Zhumadian Central Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of different doses of rosuvastatin on ventricular remodeling in elderly patients with hypertension and chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Methods:** A total of 128 elderly patients with hypertension and HFpEF were randomized into two groups, the low-dose group (64 cases, 10 mg/d) and the high-dose group (64 cases, 20 mg/d), based on conventional treatment for heart failure, both groups were given rosuvastatin at night, and the treatment period of both groups was 6 months. Before and 6 months after treatment, we monitored changes in the levels of left ventricular remodeling related indexes in patients including left ventricular end-diastolic posterior wall thickness (LVPWT), interventricular septum thickness (IVST), and left ventricular mass index (LVMI), left ventricular diastolic function related indicators including isovolumetric relaxation time (IVRT), deceleration time (DT), left atrial volume index (LAVI), and E/E', cardiac function related indicators including Tei index, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and 6 minute walking test (6-MWT), myocardial fibrosis related indicators including galectin-3 (Gal-3), soluble ST2 (sST2), connective tissue growth factor (CTGF), and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and inflammatory response indicators including hyper-sensitive C-creative protein (hs-CRP), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Major cardiac adverse events and adverse

作者介绍: 黄鑫涛, Email: huangxintaozmd@163.com,

研究方向: 心力衰竭。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20210323.1648.002.html>

(2021-03-26)

drug reactions were recorded within 6 months of treatment. The number of patients with atrial fibrillation at each time point before and after treatment was recorded in both groups. **Results:** Six months after treatment, left ventricular remodeling in patients (LVPWT, IVST, LVMI), left ventricular diastolic function related indicators (IVRT, DT, LAVI, E/E'), cardiac function related indicators (Tei index, NT-proBNP, 6-MWT), myocardial fibrosis related indicators (Gal-3, sST2, CTGF, TGF- β 1) and inflammatory response indicators (hs-CRP, MMP-9, IL-6, TNF- α) were significantly better than those before treatment (all $P < 0.01$), the improvement was more significant in the high-dose group (all $P < 0.05$). The incidence of major adverse cardiac events in the high-dose group was lower than that in the low-dose group ($\chi^2 = 4.195$, $P = 0.041$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($\chi^2 = 1.888$, $P = 0.169$), and in the existence rate of atrial fibrillation between two groups at each time point after treatment (all $P > 0.05$).

Conclusion: Compared with the low dose, the high dose of rosuvastatin can effectively improve the ventricular remodeling, ventricular diastolic function and cardiac function in HFpEF patients, and reduce the incidence of major adverse cardiac events without increasing adverse reactions. The anti-inflammatory and anti-myocardial fibrosis of rosuvastatin may be one of its mechanisms.

[Key words] chronic heart failure; ejection fraction retention; rosuvastatin; inflammatory response; myocardial fibrosis; ventricular remodeling

2016年欧洲心脏学会制定的《急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南》^[1]将心力衰竭按照左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的高低程度将其分为射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF; LVEF $\geq 50\%$)、射血分数中间值型心力衰竭(LVEF = 40%~49%)、射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF; LVEF < 40%)。其中, HFpEF 多发生于老年及女性, 常见病因有高血压、代谢综合征、冠心病、心房颤动、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等^[2]。随着我国人口老龄化的发展, HFpEF 发病率逐年上升, 目前约占所有心力衰竭患者的50%, 未来将成为心力衰竭的最常见类型。其每年再入院率、发病率和病死率同 HFrEF^[3]。随着医学研究的进展, 发现 HFpEF 的发病机制与 HFrEF 不同, HFpEF 与心室主动充盈障碍及心室肌顺应性减退密切相关^[4]。迄今为止, 尚未找到能明显降低 HFpEF 患者死亡率和再住院率的治疗手段。既往能明显改善 HFrEF 发病率和死亡率的药物如血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor antagonists, ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、 β 受体阻滞剂等, 最终未能在 HFpEF 患者中显示出相同的疗效^[5]。因此, 探寻针对 HFpEF 患者更为有效的药物成为临床医生关注的热点。已有多项研究显示, 他汀类药物对 HFrEF 不仅有降脂功效, 同时能阻断神经内分泌异常、抑制微炎症反应、拮抗心肌纤维化、改善心室重构及心功能^[6]。他汀类药物对 HFpEF 是否有同样疗效, 多少剂量最佳? 具体作用机制如何? 目前对此研究较少, 尚未达成共识。本文旨在探讨不同剂量瑞舒伐他汀对 HFpEF 患者心肌纤维化、心室重构及临床疗效的影响, 为临床选择用药提供循证医学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2019 年 8 月在驻马店市中心医院心内科病房及门诊就诊的老年高血压并 HFpEF 患者 128 例, 按照随机数字表法分为低剂量组(10 mg/d, 64 例)和高剂量组(20 mg/d, 64 例)。本研究符合医学伦理学要求, 并经本院医学伦理委员会审核批准。

1.1.1 诊断标准 高血压诊断符合《老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2017 版)》^[7]中的诊断标准: 收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 非同日内 2 次测量; HFpEF 诊断符合 2016 年欧洲心脏学会制定的《急性和慢性心力衰竭诊断和治疗指南》中的 HFpEF 诊断标准^[1]: ①有典型心衰的症状和(或)体征: 呼吸困难、疲乏和液体潴留(肺淤血、体循环淤血及外周水肿); ②彩超获取左房容积扩大、左室肥厚和舒张功能不全的证据, 超声心动图显示左室舒张早期快速充盈的峰值速度与二尖瓣环舒张早期峰值速度比(E/E') ≥ 13 , 间隔和侧壁平均 E' < 9 cm/s, E/A 异常(>2 或 <1), 左房容积指数(left atrial volume index, LAVI) > 34 mL/m², 左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI): 男性 ≥ 115 g/m², 女性 ≥ 95 g/m², 而 LVEF $\geq 50\%$; ③N 端 B 型脑钠肽前体(N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) > 125 ng/L。

1.1.2 入选标准 年龄 ≥ 65 岁; 符合上述 HFpEF 诊断标准; 成人 10 年患动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)事件风险评估 > 4.9%, 符合他汀治疗的适应证; 治疗前 1 个月内未应用过调脂药、免疫抑制剂及糖皮质激素; 患者及家属签署知情并同意书。

1.1.3 排除标准 ①肥厚型心肌病、限制性心肌病、心脏瓣膜病、心包疾病、心肌炎、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛; ②既往有冠状动脉粥样硬化旁路移植手术史、经皮冠状动脉介入治疗史及已安装心脏起搏器; ③合并恶性肿瘤、血液病、自身免疫性疾病、结缔组织疾病、甲状腺疾病及精神病; ④合并肝肾功能异常、肺功能不全、急慢性感染; ⑤近 6 个月内有严重

外伤史或大手术史;⑥智力障碍、认知障碍或语言沟通障碍;⑦妊娠期及哺乳期妇女;⑧对本研究用药物过敏;⑨中途退出,未按医嘱要求用药,研究中服用其他可能影响疗效的药物或临床资料不完整。

1.2 治疗方法

2 组患者均给予常规抗心力衰竭治疗,包括卧床休息、监测生命体征、低盐低脂饮食、吸氧,用药有:①血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB,缬沙坦)或血管紧张转换酶抑制剂(ACEI,培哚普利),均从小剂量起始,根据血压水平逐渐递增至最大耐受剂量或靶剂量,目标使收缩压 <130 mmHg;② β 受体阻滞剂:富马酸比索洛尔片(博苏,北京华素制药股份有限公司,国药准字 H10970082),首剂量为 2.5 mg/次,1 次/d;观察 1 周,如耐受,依据血压及心室率则可将剂量增加 1.25 mg/周,最大剂量 ≤ 10 mg/d;③醛固酮拮抗剂:依普利酮,初始剂量 25 mg/次,1 次/d,如在 4 周内耐受,依据血压可逐渐递增至 50 mg/次,1 次/d。如出现高血钾,可加服排钾利尿剂氢氯噻嗪。合并糖尿病患者积极控制血糖,口服降糖药物(因入选患者多为体质量超标,不适宜应用胰岛素);④合并心房颤动者口服胺碘酮,起始剂量 0.2 g/次,q8h,服用 1 周;第 2 周改为 0.2 g/次,q12h,服用 1 周,第 3 周开始,改为 0.2 g/次,qd,维持口服;同时口服华法林,初始剂量 3 mg/d,qd。每天检测国际标准化比值(international standard ratio,INR),根据 INR 对华法林给药剂量进行调整,直至 INR 为 2.0~3.0。在上述常规治疗的基础上,2 组均晚上顿服瑞舒伐他汀(阿斯利康制药有限公司生产,国药准字 J20120006),低剂量组 10 mg/d,高剂量组 20 mg/d,2 组疗程均为 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 心脏彩超检查 采用西门子 ACUSON SC2000(Siemens AG, Germany)彩色多普勒超声诊断仪,配置有 Qlab 3DQ Advanced 定量自动分析软件及 X3-1 矩阵探头,频率 1~3 MHz。给患者连接心电图机肢体二导联与之同步,将三维 X3-1 矩阵探头置于心尖部,切换至三维全容积显像模式,选取显像清晰心尖四腔观切面。嘱患者呼气末屏气片刻,采集连续 5 个心动周期的实时三维容积图像并保存于超声诊断仪硬盘中,建立三维数据库。应用心内膜半自动勾边技术结合手动调整勾画出左室心内膜及心外膜轮廓,软件自动计算出并记录:①左室舒张末容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV),左室收缩末容积(left ventricular end systolic volume, LVESV),LVEF;②左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD),左室舒张末期后壁厚度(left ventricular end-diastolic posterior wall thickness, LVPWT),舒张末期室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVST);③左室等容收缩时间(isovolumic contraction time, ICT),左室等容舒张时间(isovolumetric relaxation time, IVRT),射血时间(ejection time, ET),舒张早期二尖瓣血流峰速度(E峰);E 峰减速时间(deceleration time, DT),舒张晚期二尖瓣峰值速度(A),舒张早期二尖瓣血流速度和舒张早期二尖瓣环运动速度的比值(E/E');④左室心肌质量(left ventricular mass, LVM),LVMI, LAVI 及心肌活动指数(Tei 指数)。其中 $LVM(g) = 1.04 \times [(LVEDD + LVPWT + IVST)^3 - LVEDD^3] - 13.6$;体表面积(m^2)= $0.006 1 \times \text{身高}(cm) + 0.012 8 \times \text{体质量}(kg) - 0.152 9$; $LVMI(g/m^2) = LVM/\text{体表面积}$; $LAVI(mL/m^2) = \text{左心房容积}/\text{体表}$

面积; $Tei \text{ 指数} = (ICT + IVRT) / ET = (a - b) / b$,其中 a 为左房室瓣 A 峰终点至下一心动周期 E 峰起点的时间间隔, b 为主动脉瓣射血时间。

1.3.2 实验室检测 治疗前及治疗 6 个月后,晨取患者空腹肘静脉血 6 mL,加入含有二氨基四乙酸(EDTA)抗凝剂试管内,3 000 r/min(半径 12 cm)离心 15 min,取上层血浆置于 -80°C 冰箱保存,待标本收集完成后由同一检验医师统一检测,测前血标本于室温下复温。仪器应用 Cobas c311 型全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司生产),检测方法采用 ELISA 法,具体操作均严格按照试剂盒说明书的步骤进行测定。①心功能相关指标:NT-proBNP,试剂盒为上海蓝基生物科技有限公司生产;②心肌纤维化相关指标:半乳糖凝集素-3(galactin-3, Gal-3)、可溶性 ST2(soluble ST2, sST2)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$),试剂盒均为上海罗氏诊断产品有限公司生产;③炎症反应指标:高敏 C 反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP);基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9);白介素-6(interleukin-6, IL-6);肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),试剂盒均为上海森雄科技实业有限公司生产。

1.3.3 6 min 步行距离(6 minute walking test, 6-MWT) 在平坦的地面划出一段长达 30.5 m 的直线距离,两端各置一把椅子作为标志。患者在其间往返走动,步履缓急由患者根据自己的体能决定。在旁监测的人员每 2 min 报时一次,并记录患者可能发生的气促、胸痛等不适。如患者体力难支可暂时休息或中止试验。6 min 后试验结束,监护人员统计患者步行距离进行结果评估。

1.4 主要心脏不良事件

随访 6 个月内主要心脏事件的发生情况,包括新发心房颤动、新发心绞痛、新发心肌梗死、新发心力衰竭、心源性猝死。若同一病例出现 2 种及以上主要心脏事件,仅按 1 次主要心脏事件计算。

1.5 药物不良反应

治疗前及治疗后每个月至少监测 1 次 2 组患者血常规、肝肾功能及心电图的变化,记录患者用药过程中的不良反应。

1.6 心房纤颤存在例数

于治疗前及治疗每个月后各时间点记录 2 组患者的心房纤颤存在例数。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验;计数资料以率(%)表示,组间非等级资料比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料

2 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1 2 组患者的基线资料的比较 ($n, \%, \bar{x} \pm s; n$)

指标	低剂量组 ($n=64$)	高剂量组 ($n=64$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性	24 (37.5)	27 (42.2)	0.293	0.588
年龄/岁	74.5 $\pm$ 3.9	75.6 $\pm$ 3.5	1.722	0.088
体质指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	28.12 $\pm$ 2.75	27.96 $\pm$ 2.60	0.413	0.681
心力衰竭病程/月	15.48 $\pm$ 2.45	15.63 $\pm$ 3.32	0.273	0.786
高血压分级				
I 级	16	12	1.031	0.303
II 级	45	47		
III 级	3	5		
心功能 NYHA 分级				
II 级	17	15	0.843	0.399
III 级	41	39		
IV 级	6	10		
基础疾病				
持续性房颤	48 (75.0)	51 (79.7)	0.401	0.526
高脂血症	45 (70.3)	43 (67.2)	0.145	0.703
糖尿病	30 (46.9)	27 (42.2)	0.285	0.594
代谢综合征	20 (31.3)	24 (37.5)	0.554	0.457
脑梗死	23 (35.9)	19 (29.7)	0.567	0.451
冠心病	12 (18.8)	15 (23.4)	0.422	0.516
不良嗜好				
吸烟	15 (23.4)	18 (28.1)	0.367	0.544
饮酒	21 (32.8)	19 (29.7)	0.145	0.703
左心室射血分数/%	55.24 $\pm$ 1.82	54.68 $\pm$ 1.61	1.848	0.067
收缩压/mmHg	157.0 $\pm$ 9.5	158.7 $\pm$ 10.9	0.887	0.377
舒张压/mmHg	103.1 $\pm$ 8.0	103.4 $\pm$ 7.3	0.299	0.765
实验室指标				
糖化血红蛋白/%	6.05 $\pm$ 1.08	5.75 $\pm$ 0.70	1.845	0.068
甘油三酯/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.82 $\pm$ 0.89	2.72 $\pm$ 0.76	0.709	0.479
总胆固醇/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	6.20 $\pm$ 1.14	6.31 $\pm$ 1.02	0.578	0.565
低密度胆固醇/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.33 $\pm$ 0.61	3.28 $\pm$ 0.69	0.370	0.712
尿酸/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	361.0 $\pm$ 22.9	368.9 $\pm$ 26.3	1.798	0.075
肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	81.3 $\pm$ 10.8	81.8 $\pm$ 14.4	0.200	0.842
尿素氮/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.94 $\pm$ 1.69	4.98 $\pm$ 1.40	0.151	0.880
总胆红素/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	14.78 $\pm$ 2.70	14.48 $\pm$ 2.52	0.643	0.521
同型半胱氨酸/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	14.03 $\pm$ 2.30	13.60 $\pm$ 2.58	0.977	0.330
不同用药				
缬沙坦	34 (53.1)	30 (46.9)	0.500	0.480
培哚普利	30 (46.9)	34 (53.1)	0.500	0.480
氢氯噻嗪	14 (21.9)	17 (26.6)	0.383	0.536
二甲双胍	22 (34.4)	23 (35.9)	0.034	0.853
阿卡波糖	8 (12.5)	4 (6.3)	1.471	0.225
那格列奈	11 (17.2)	8 (12.5)	0.556	0.456
胺碘酮	48 (75.0)	51 (79.7)	0.401	0.526
华法林	48 (75.0)	51 (79.7)	0.401	0.526
不同用药人均日剂量/mg				
缬沙坦	40.0 $\pm$ 40.9	43.1 $\pm$ 41.7	0.428	0.670
培哚普利	2.19 $\pm$ 2.41	1.94 $\pm$ 2.34	0.596	0.552
胺碘酮	153.1 $\pm$ 97.5	153.9 $\pm$ 92.3	0.047	0.963
华法林	1.86 $\pm$ 1.14	1.91 $\pm$ 1.13	0.292	0.771

注:持续性房颤是指持续 7 d 以上,需要药物或电复律才能转复为窦性心律者;吸烟指每日吸烟 ≥ 1 支,连续时间 >6 个月,无论目前是否戒烟(WHO 标准);饮酒指每周饮酒至少 2 次,每次饮酒 ≥ 50 g,连续饮用 ≥ 1 年,无论目前是否戒酒(WHO 标准)

2.2 左室重构相关指标

治疗前,2 组患者的左室重构相关指标(LVPWT、IVST、LVMI)比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。治疗 6 个月后,2 组患者的左室重构相关指标均较治疗前明显改善(均 $P<0.01$),而高剂量组的改善更明显(均 $P<0.05$),差异均具有统计学意义(表 2)。

2.3 左室舒张功能相关指标

治疗前,2 组患者的左室舒张功能相关指标(IVRT、DT、LAVI、E/E')比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。治疗 6 个月后,2 组患者的左室舒张功能相关指标均较治疗前明显改善(均 $P<0.01$),而高剂量组的改善更明显(均 $P<0.05$),差异均具有统计学意义(表 3)。

2.4 心功能相关指标

治疗前,2 组患者的心功能相关指标(Tei 指数、NT-proBNP、6-MWT)比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具

有可比性。治疗 6 个月后,2 组患者的心功能相关指标均较治疗前明显改善(均 $P<0.01$),而高剂量组的改善更明显(均 $P<0.05$),差异均具有统计学意义(表 4)。

2.5 心肌纤维化相关指标

治疗前,2 组患者的心肌纤维化相关指标(Gal-3、sST2、CTGF、TGF- β 1)比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。治疗 6 个月后,2 组患者的心肌纤维化相关指标均较治疗前明显改善(均 $P<0.01$),而观察组的改善更明显(均 $P<0.05$),差异均具有统计学意义(表 5)。

2.6 炎症反应指标

治疗前,2 组患者的炎症反应指标(hs-CRP、MMP-9、IL-6、TNF- α)比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。治疗 6 个月后,2 组患者的炎症反应指标均较治疗前明显改善(均 $P<0.01$),而观察组的改善更明显(均 $P<0.05$),差异均具有统计学意义(表 6)。

表 2 2 组患者治疗前后左室重构相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVPWT/mm		IVST/mm		LVMI/(g·m ⁻²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组(n=64)	13.97 ± 0.79	11.71 ± 0.56 ^a	13.72 ± 0.89	11.64 ± 0.79 ^a	145.7 ± 9.7	127.2 ± 6.8 ^a
高剂量组(n=64)	13.78 ± 0.80	10.58 ± 0.71 ^a	13.95 ± 0.96	10.10 ± 0.69 ^a	144.0 ± 7.1	120.6 ± 5.7 ^a
t 值	1.338	10.021	1.398	11.709	1.107	5.928
P 值	0.183	< 0.001	0.165	< 0.001	0.270	< 0.001

注:a,与本组治疗前比较, $P<0.01$

表 3 2 组患者治疗前后左室舒张功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IVRT/ms		DT/ms		LAVI/(mL·m ⁻²)		E/E'	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组(n=64)	119.8 ± 4.2	94.6 ± 4.5 ^a	250.9 ± 11.8	188.8 ± 9.8 ^a	47.9 ± 9.3	42.4 ± 8.3 ^a	15.23 ± 0.88	13.07 ± 0.73 ^a
高剂量组(n=64)	120.2 ± 5.0	90.2 ± 3.8 ^a	249.1 ± 8.9	181.0 ± 7.2 ^a	46.8 ± 8.9	37.1 ± 5.9 ^a	15.30 ± 0.73	12.59 ± 0.42 ^a
t 值	0.563	6.061	0.953	5.159	0.666	4.098	0.469	4.540
P 值	0.574	< 0.001	0.342	< 0.001	0.507	< 0.001	0.640	< 0.001

注:a,与本组治疗前比较, $P<0.01$

表 4 2 组患者治疗前后心功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Tei 指数		NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)		6-MWT/m	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组(n=64)	0.641 ± 0.092	0.540 ± 0.073 ^a	752.0 ± 130.5	233.1 ± 40.2 ^a	279.1 ± 50.8	412.2 ± 67.6 ^a
高剂量组(n=64)	0.643 ± 0.108	0.480 ± 0.065 ^a	779.9 ± 135.3	199.5 ± 31.7 ^a	285.5 ± 47.4	462.2 ± 66.4 ^a
t 值	0.088	4.881	1.186	5.247	0.737	4.222
P 值	0.930	< 0.001	0.238	< 0.001	0.462	< 0.001

注:a,与本组治疗前比较, $P<0.01$

表 5 2 组患者治疗前后心肌纤维化相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Gal-3/(μ g·L ⁻¹)		sST2/(μ g·L ⁻¹)		CTGF/(ng·L ⁻¹)		TGF- β 1/(μ g·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组(n=64)	8.57 ± 1.77	4.90 ± 1.33 ^a	34.71 ± 6.37	26.02 ± 4.08 ^a	221.1 ± 21.6	141.6 ± 21.2 ^a	20.69 ± 4.28	16.93 ± 2.92 ^a
高剂量组(n=64)	8.61 ± 1.92	3.86 ± 0.83 ^a	35.58 ± 5.27	22.89 ± 4.13 ^a	217.1 ± 31.9	128.5 ± 14.8 ^a	19.85 ± 3.65	14.72 ± 3.35 ^a
t 值	0.122	5.293	0.838	4.314	0.835	4.078	1.192	3.969
P 值	0.903	< 0.001	0.403	< 0.001	0.405	< 0.001	0.236	< 0.001

注:a,与本组治疗前比较, $P<0.01$

表 6 2 组患者治疗前后炎症反应指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)		MMP-9/(μg·L ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)		TNF-α/(ng·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组 (n=64)	8.88 ± 2.10	4.07 ± 0.91 ^a	238.9 ± 29.7	173.3 ± 24.5 ^a	23.51 ± 3.87	12.60 ± 2.56 ^a	22.89 ± 3.20	7.10 ± 1.41 ^a
高剂量组 (n=64)	8.68 ± 1.44	3.70 ± 0.74 ^a	245.7 ± 37.1	154.9 ± 18.9 ^a	23.74 ± 3.57	11.15 ± 2.05 ^a	22.06 ± 2.27	5.75 ± 1.07 ^a
t 值	0.628	2.517	1.140	4.774	0.349	3.527	1.699	6.080
P 值	0.531	0.013	0.257	<0.001	0.728	0.001	0.092	<0.001

注:a,与本组治疗前比较,P<0.01

表 7 2 组患者治疗前及治疗后各时间点心房纤颤存在率的比较 (n, %)

组别	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后	治疗 4 个月后	治疗 5 个月后	治疗 6 个月后
低剂量组 (n=64)	48 (75.0)	28 (43.8)	22 (34.4)	18 (28.1)	15 (23.4)	12 (18.9)	10 (15.6)
高剂量组 (n=64)	51 (79.7)	29 (45.3)	21 (32.8)	16 (25.0)	11 (17.2)	9 (14.1)	7 (10.9)
χ ² 值	0.401	0.032	0.035	0.160	0.722	0.513	0.610
P 值	0.526	0.859	0.852	0.689	0.380	0.474	0.435

2.7 主要心脏不良事件

随访 6 个月内,低剂量组出现新发心房颤动 2 例,新发心绞痛 3 例,新发心肌梗死 1 例,再发心力衰竭 3 例,心源性猝死 1 例,共 10 例,主要心脏不良事件发生率为 15.6%;高剂量组出现新发心绞痛 2 例,再发心力衰竭 1 例,共 3 例,主要心脏不良事件发生率为 4.7%。高剂量组主要心脏不良事件发生率低于低剂量组,差异有统计学意义 (χ²=4.195, P=0.041)。

2.8 药物不良反应

在治疗过程中,低剂量组出现头晕 1 例,腹胀、恶心、纳差 2 例,转氨酶升高 2 例,共 5 例,不良反应发生率为 7.8%;高剂量组出现头痛、头晕 2 例,便秘、腹痛、恶心 3 例,一过性肌肉酸痛、全身乏力 1 例,转氨酶轻度升高 4 例,共 10 例,不良反应发生率为 15.6%。2 组患者药物不良反应发生率比较,差异无统计学意义 (χ²=1.888, P=0.169)。药物不良反应均较轻微,经对症治疗后缓解,患者均能耐受,未影响继续用药。

2.9 心房纤颤发生率

随着治疗时间的延长,2 组患者心房纤颤存在率逐渐下降。治疗前及治疗后各时间点 2 组患者的心房纤颤存在率比较,差异无统计学意义 (均 P>0.05) (表 7)。

3 讨论

HFpEF 的主要病因是高血压和高龄,尤其是合并高血压,其发生率为 80%~90%^[8]。慢性长期高血压会引起心室压力及容量负荷增加、神经内分泌过度激活,造成心脏非对称性结构重塑,心肌纤维胶原蛋白含量增加(心肌纤维化),以及心肌肥厚,引起心肌的顺应性降低/僵硬增高,导致左室舒张功能障碍(主动松弛异常和舒张期充盈受损)^[9]。超声心动图是应用最广泛的评价 HFpEF 心脏收缩舒张

功能的唯一无创伤性成像技术,但目前仍无特异性指标来独立评价心室舒张功能障碍^[10]。为了克服单一参数准确性不足及重复性欠佳的缺点,本文综合几个相关的多普勒超声指标进行评价。LVPWT、IVST、LVMI 均能定量评价高血压患者左室重构及左室肥厚程度,均为心血管事件的独立危险因素。LVMI 相应心肌质量排除了体表面积的影响,在不同个体之间更具可比性^[11];IVRT、DT、LAVI、E/E' 反映了心脏慢性舒张功能障碍的程度,均为预测慢性心力衰竭预后的危险因素。LAVI 反映了左室充盈压升高随着时间变化产生的累积效应,LAVI 增加是心房纤颤、心力衰竭、缺血性卒中和死亡的独立预测因子^[12]。LAVI 相应左心房容积排除了体表面积的影响,在不同个体之间更具可比性;二尖瓣 E/E' 比率反映心室僵硬^[13]。2 组指标联合应用可提高评价左室舒张功能障碍的准确性。而 Tei 指数不受心率、心室几何构型、心室负荷及超声条件的影响,可以敏感、全面、准确地评价高血压患者的心脏整体功能^[14];NT-proBNP 是心室张力反应性神经内分泌激素,当心室容积扩张或心室壁压力负荷增加时,NT-proBNP 产生增多,与心功能 NYHA 分级呈正相关,为 HFpEF 的诊断和判断严重程度提供了新的依据^[15];6-MWT 反映心力衰竭患者运动耐量。本研究结果显示,治疗 6 个月后,高剂量组患者的左室重构相关指标、左室舒张功能相关指标、心功能相关指标的改善均优于低剂量组,说明低剂量瑞舒伐他汀改善心室重构及心室舒张功能疗效并不充分,高剂量瑞舒伐他汀疗效更佳。

HFpEF 的主要发病机制是心室重构,在心室重构的发生进展中涉及神经内分泌的过度激活,大量分泌释放多种炎症因子。这些炎症因子与神经内分泌的激活协同造成心肌细胞损伤,引起心肌细胞肥大、坏死、凋亡,成纤维细胞增殖替代坏死心肌组织,逐渐形成心肌间质纤维化,伴随细胞外基质沉积,造成细胞外基质重构,最终导致心肌顺应性下降^[16]。因此,这些炎症因子与心室重构严重程度、预后和死亡密切相关。其中, Gal-3 可促进成纤维细胞的凋亡、增殖及再生,巨噬细胞的迁移、浸润和心肌纤维化^[17],与心肌纤维化的进展及心力衰竭程度密切相关,可作为心肌纤维化生物标志物评价心肌纤维化程度和危险分层^[18]。ST2 参与心肌成纤维细胞的激活及心肌重塑,被认为是反映心肌纤维化的新兴生物标志物^[19]。CTGF 可刺激心肌纤维细胞肥大、增殖及细胞外基质过度沉积,促进心肌纤维化,为心肌纤维化敏感指标^[20]。TGF- β 1 作为分化调节及细胞生长因子,可加速细胞外基质合成、分泌及沉积,并减少其降解,促进心肌成纤维细胞增生并向成纤维细胞转化,是致心肌纤维化关键因子^[21]。hs-CRP 属于一种非特异性炎症反应蛋白,在心室重构过程中发挥重要病理作用,能够强化炎症反应,促进心肌细胞凋亡,加重心肌损伤程度,可作为 HFpEF 发生近期、远期心血管事件的预测指标^[22]。MMP-9 可特异性作用于基底膜,直接降解包括弹力纤维在内的多种细胞外基质,增加心肌组织内胶原含量,加重心肌重塑^[23]。IL-6 参与促进心肌细胞肥大、凋亡及心肌成纤维细胞的胶原合成、心腔扩张。TNF- α 可诱导心肌细胞凋亡,促进心肌纤维化和心室重构^[24]。基于上述机制,本研究将 Gal-3、sST2、CTGF、TGF- β 1 水平作为监测指标,以作为比较 2 组患者心肌纤维化改善的重要依据。研究结果显示,治疗 6 个月后,高剂量组患者的心肌纤维化指标改善优于低剂量组,说明低剂量瑞舒伐他汀抗心肌纤维化不足,高剂量瑞舒伐他汀抗心肌纤维化作用更强。

综上所述,瑞舒伐他汀具有多重效应,除具有调脂作用外,还具有抗炎、抗氧化应激、抑制 Ang II 介导的心肌肥厚和纤维化及纠正神经内分泌失调等多种机制逆转 HFpEF 患者心肌重构。本研究结果显示,高剂量瑞舒伐他汀不但可以提高 HFpEF 患者心室重构的疗效,而且不增加不良反应。瑞舒伐他汀还可通过抑制心房纤维细胞增生,改善心房的

组织重构和电重构,降低心房纤颤发生率^[25]。本研究也观察到,随着治疗时间的延长,2 组患者心房纤颤存在率逐渐下降,但治疗 6 个月后 2 组心房纤颤存在率比较并无统计学差异,说明瑞舒伐他汀对于房颤的防治疗效是非剂量依赖性的,这与其他研究者的研究结果相一致。增加他汀类药物的剂量对于房颤的防治疗效并未带来额外的获益^[26]。本研究存在一定的局限性:一是样本量较少,可能会对结果造成偏倚;二是他汀类药物的治疗剂量仍有讨论的空间,如果将瑞舒伐他汀继续增加至 30 mg/d,疗效与不良反应如何? 哪种他汀是最佳选择? 这些问题都有待深入探究。

参 考 文 献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8):891-975.
- [2] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8):891-975.
- [3] Farris SD, Moussavi-Harami F, Stempien-Otero A. Heart failure with preserved ejection fraction and skeletal muscle physiology[J]. Heart Fail Rev, 2017, 22(2):141-148.
- [4] 周 燕, 莫 婷, 包亚萍, 等. 冠心病与心力衰竭三种不同分型患者的临床特征及预后关系[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(15):1142-1147.
- [5] Zhou Y, Mo T, Bao YP, et al. Clinical features and prognosis of patients with different types of heart failure in relation to coronary artery disease[J]. Natl Med J China, 2020, 100(15):1142-1147.
- [6] 孙慧雪, 郑美芳, 李 海, 等. 远程医疗应用于射血分数保留性心力衰竭的现状与进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(3):251-254.
- [7] Sun HX, Zheng MF, Li H, et al. Status and progress of telemedicine in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2020, 41(3):251-254.
- [8] 李志根, 刘 丰, 黄水金, 等. 阿托伐他汀对原发性高血压患者左心室重构的影响[J]. 广东医科大学学报, 2017, 35(2):116-118.
- [9] Li ZG, Liu F, Huang SJ, et al. Effect of atorvastatin on left ventricular remodeling in essential hypertension[J]. J Guangdong Med Univ, 2017, 35(2):116-118.
- [10] 胡大一, 刘梅林, 郭艺芳. 老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2017 版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11):885-893.
- [11] Hu DY, Liu ML, Guo YF. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of hypertension in the elderly(2017)[J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(11):885-893.

- [8] 高秀荣,吉宗珊,李孟娇,等. 射血分数保留的老年心力衰竭患者的临床特征[J]. 现代生物医学进展,2019,19(4):724-728.
- Gao XR, Ji ZS, Li MJ, et al. Clinical feature of elderly heart failure patients with ejection fraction retention[J]. Prog Mod Biomed, 2019, 19(4):724-728.
- [9] 李世军,李小鹰. 射血分数保留的心力衰竭诊断与管理[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2017,19(12):1324-1326.
- Li SJ, Li XY. Diagnosis and management of heart failure with ejection fraction retention[J]. Chin Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2017, 19(12):1324-1326.
- [10] 王鹏飞,刘卫生. 射血分数保留心力衰竭的研究进展[J]. 临床误诊误治,2019,32(9):104-109.
- Wang PF, Liu WS. Research progress of ejection fraction preservation in heart failure[J]. Clin Misdiagnosis Mistherapy, 2019, 32(9):104-109.
- [11] 童仙君,曹慧,熊文峰,等. 实时三维超声心动图检测左室质量指数评价主动脉瓣置换术后左心室重构的改善情况[J]. 实用医学杂志,2019,35(13):2161-2165.
- Tong XJ, Cao H, Xiong WF, et al. Evaluation of left ventricular mass index by real-time three-dimensional echocardiography in the evaluation of left ventricular remodeling after aortic valve replacement[J]. J Pract Med, 2019, 35(13):2161-2165.
- [12] 陆夏敏,崔文姬,齐琳,等. 左房容积指数对 H 型高血压患者左室舒张功能的评价[J]. 中国超声医学杂志,2018,34(6):516-518.
- Lu XM, Cui WJ, Qi L, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function in patients with H-type hypertension by left atrial volume index[J]. Chin J Ultrasound Med, 2018, 34(6):516-518.
- [13] 张冉,米杰,吕新潮,等. ST 段抬高型心肌梗死患者 E/E' 值与左心室重构的相关性[J]. 疑难病杂志,2018,17(6):545-549.
- Zhang R, Mi J, Lü XH, et al. Correlation between E/E' and left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2018, 17(6):545-549.
- [14] 黄邹琴,李涛. 左室 Tei 指数评估放、化疗后高血压左室肥厚患者的心脏功能[J]. 南方医科大学学报,2018,38(6):761-764.
- Huang ZQ, Li T. Left ventricular Tei-index for evaluation of cardiac function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy after radiochemotherapy[J]. J South Med Univ, 2018, 38(6):761-764.
- [15] Nah EH, Kim SY, Cho S, et al. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2019, 9(4):e026030.
- [16] 殷云杰,陈燕春,杨松. 心肌纤维化机制研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2019,18(7):540-543.
- Yin YJ, Chen YC, Yang S. Research progress on the mechanism of myocardial fibrosis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elder, 2019, 18(7):540-543.
- [17] 魏远玲,赵强. 半乳糖凝集素-3 与高血压左心室重构的相关研究及进展[J]. 医学综述,2020,26(8):1510-1514.
- Wei YL, Zhao Q. Research progress of relationship between galectin-3 and left ventricular remodeling in hypertension[J]. Med Recapitul, 2020, 26(8):1510-1514.
- [18] 周奕,李黎. Gal-3, sST-2 和 BNP 在预测左心室射血分数保留心力衰竭患者主要心血管不良事件的临床价值[J]. 临床荟萃, 2020, 35(2):129-133.
- Zhou Y, Li L. Clinical value of Gal-3, sST-2, and BNP in heart failure patients with preserved ejection fraction in predicting major cardiovascular adverse events[J]. Clin Focus, 2020, 35(2):129-133.
- [19] 卢子瑄,张倍健,栾志兵. Galectin-3 和 sST2 对射血分数保留的心力衰竭患者的诊断价值[J]. 临床心血管病杂志,2019,35(3):268-272.
- Lu ZX, Zhang BJ, Xu ZB. Diagnostic value of galectin-3 and sST2 in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Clin Cardiol, 2019, 35(3):268-272.
- [20] 易蛟隆,李伟,罗振华,等. TGF- β 1 和 CTGF 与慢性心力衰竭心肌纤维化的研究进展[J]. 现代诊断与治疗,2019,30(12):2002-2004.
- Yi JL, Li W, Luo ZH, et al. Research progress of TGF- β 1 and CTGF in myocardial fibrosis of chronic heart failure[J]. Mod Diagn Treat, 2019, 30(12):2002-2004.
- [21] 杨萍芬,牛艳芬. TGF- β 1/Smad 信号通路在组织纤维化中的研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2019,46(10):738-744.
- Yang PF, Niu YF. TGF- β 1/Smad signaling pathway in tissue fibrosis: research advances[J]. J Int Pharm Res, 2019, 46(10):738-744.
- [22] 陆芳,张俊岭,牟丽娜,等. 调脂药物对急性冠状动脉综合征血脂和高敏 C 反应蛋白及心室重构的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(6):647-649.
- Lu F, Zhang JL, Mou LN, et al. The clinical effects of atorvastatin versus simvastatin on levels serum lipid, high-sensitivity C-reactive protein and ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome[J]. Chin J Geriatr, 2017, 36(6):647-649.
- [23] 李伟刚,刘素阁,齐亚娟,等. 阿托伐他汀对射血分数保留慢性心衰患者心室重构及 CHI3L1 和 MMP-9 水平的影响[J]. 中国慢性病预防与控制,2017,25(12):930-933.
- Li WG, Liu SG, Qi YJ, et al. Effects of atorvastatin on ventricular remodeling and LEVELS of CHI3L1 and MMP-9 in patients with chronic heart failure with ejection fraction preservation[J]. Chin J Prev Contr Chron Dis, 2017, 25(12):930-933.
- [24] 李俐,肖俊会,毕健成,等. 老年慢性心力衰竭患者血浆 BNP、TNF- α 和血清 cTnI 水平与心室重构指标及心功能的相关性[J]. 中国老年学杂志,2019,39(5):1031-1034.
- Li L, Xiao JH, Bi JC, et al. Correlation of plasma BNP, TNF- α and serum cTnI levels with ventricular remodeling and cardiac function in elderly patients with chronic heart failure[J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(5):1031-1034.
- [25] Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies[J]. Eur Heart J, 2018, 39(30):2780-2792.
- [26] 刘刚,张恒. 他汀类药物对于心房颤动防治的研究进展[J]. 心血管病学进展,2018,39(6):1068-1071.
- Liu G, Zhang H. Progress of statins in prevention and treatment of atrial fibrillation[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2018, 39(6):1068-1071.

(责任编辑:唐秋姗)