

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.07.042

血清 Hcy 与 CysC 对早期 2 型糖尿病肾病的临床诊断价值分析

刘敏杰¹ 张晓平² 谢春福¹ 张彦斌¹ 田红艳¹

(1 辽宁省铁法煤业集团总医院检验科 辽宁 调兵山 112700;2 中国医科大学附属盛京医院检验科 辽宁 沈阳 110000)

摘要 目的:分析血清同型半胱氨酸(Hcy)与胱抑素 C(CysC)对早期 2 型糖尿病肾病的临床诊断价值。**方法:**选择 2013 年 5 月至 2016 年 5 月我院收治的早期糖尿病肾病患者 60 例为 A 组,选取同期我院收治的单纯糖尿病患者 60 例为 B 组,另选我院同期健康体检者 60 例为 C 组,检测三组的血清 Hcy、CysC、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿蛋白排泄率(UAER)。**结果:**与 C 组比较,A 组和 B 组的 BUN、Scr、UAER 均升高($P<0.05$),A 组的 UAER 高于 B 组($P<0.05$),但 A 组的 BUN、Scr 与 B 组比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组的病程明显高于 B 组($P<0.05$)。与 C 组比较,A 组 Hcy 与 CysC 水平升高($P<0.05$),B 组的 Hcy 水平升高($P<0.05$),CysC 水平升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);与 B 组比较,A 组 Hcy 与 CysC 水平升高($P<0.05$)。A 组的 Hcy、CysC、Hcy+CysC 阳性率均明显高于 B 组和 C 组($P<0.05$),B 组 Hcy、CysC、Hcy+CysC 阳性率均明显高于 C 组($P<0.05$);A 组和 B 组的 Hcy+CysC 联合检测的阳性率高于 Hcy、CysC 的单独检测阳性率($P<0.05$)。Hcy 与病程、BUN、Scr、UAER 均呈正相关,相关系数 $r=0.650、0.488、0.596、0.761, P<0.05$,CysC 与病程、BUN、Scr、UAER 均呈正相关,相关系数 $r=0.681、0.502、0.601、0.825, P<0.05$ 。**结论:**血清 Hcy 与 CysC 可及时、准确的反应 2 型糖尿病患者的肾损伤情况,从而有利于早期 2 型糖尿病肾病的及时检出。

关键词:2 型糖尿病肾病;同型半胱氨酸;胱抑素 C;临床诊断

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)07-1360-04

Clinical Diagnostic Value of Hcy and CysC in Early Two-type Diabetic Nephropathy

LIU Min-jie¹, ZHANG Xiao-ping², XIE Chun-fu¹, ZHANG Yan-bin¹, TIAN Hong-yan¹

(1 Department of Clinical laboratory, Tiesfa coal group general hospital, Diaobingshan, Liaoning, 112700, China;

2 Department of Clinical laboratory, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning, Shenyang, 110000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical diagnostic value of Hcy and CysC in two-type diabetic nephropathy. **Methods:** 60 cases of patients with two-type diabetic nephropathy in our hospital from May 2013 to May 2016 were selected as group A, 60 cases of patients with two-type diabetes were selected as group B, and 60 cases of physical examination were selected as group C. The levels of Hcy, CysC, BUN, Scr, UAER of three groups were compared. **Results:** The levels of BUN, Scr, and UAER of group A and B were significantly higher than that of group C ($P<0.05$); the level of UAER and duration of group A were significantly higher than that of group B ($P<0.05$); the levels of Hcy, CysC of group A were significantly higher than that of group C ($P<0.05$); the levels of Hcy of group B were significantly higher than that of group C ($P<0.05$); the positive rate of Hcy, CysC, Hcy+CysC of was significantly higher in group A ($P<0.05$); the positive rate of combined detection of Hcy+CysC in group A and B were significantly higher than the positive rate of single detection of Hcy and CysC ($P<0.05$); both Hcy and CysC was positively correlated with the duration, BUN, Scr and UAER ($P<0.05$). **Conclusions:** The levels of Hcy and CysC can timely and accurately reflect renal damage in patients with type 2 diabetes, and contribute to the diagnosis of early two-type diabetic nephropathy.

Key words: Type 2 diabetic nephropathy; Hcy; CysC; Clinical diagnose

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)07-1360-04

前言

糖尿病肾病是 2 型糖尿病最主要的严重并发症之一,从早期的轻度损伤到终末期的肾功能衰竭是一个漫长的演变过程,若早期 2 型糖尿病肾病不能及时检出,给予有效控制,发展至中晚期后临床对病程的进展无有效的控制措施^[1,2],所以早期、及时的诊断出早期 2 型糖尿病肾病对其病情控制显得极为重

要。目前临床对于肾功能的早期损伤主要通过检测血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿蛋白排泄率(UAER)诊断,但 BUN 和 Scr 的灵敏度较差,而尿蛋白排泄率(UAER)需收集 24h 尿液,检测极不方便^[3,4]。血清同型半胱氨酸(Hcy)与胱抑素 C(CysC)是目前临床发现的可及时有效反应肾功能损伤的新指标^[5,6],反应糖尿病肾病的肾损伤情况,目前临床多见其在 2 型糖尿病肾病中的检测等相关研究报道,但关于 Hcy 和 CysC 与相关肾功能损伤指标的相关性分析较少见,因此本研究在检测早期 2 型糖尿病肾病患者血清 Hcy、CysC 水平的基础之上,分析血清 Hcy、CysC 水平与相关肾功能损伤指标的相关性,进一步分析 Hcy、CysC 水平对早期 2 型糖尿病肾病的临床诊断价值,从而

作者简介:刘敏杰(1974-),女,本科,研究方向:生化检验,

E-mail: liuminjie_197401@medicinepaper.cn

(收稿日期:2016-08-25 接受日期:2016-09-21)

为早期 2 型糖尿病肾病的及早诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 5 月至 2016 年 5 月我院收治的早期 2 型糖尿病肾病患者 60 例为 A 组,60 例患者均符合的早期糖尿病肾病的诊断标准^[7]:尿蛋白排泄率(UAER)在 30~300 mg/24 h 之间,其中男 35 例,女 25 例,年龄 35~70 岁,平均年龄(52.2±10.6)岁;选取同期我院收治的单纯 2 型糖尿病患者 60 例为 B 组,所有患者均确诊,UAER 均小于 30 mg/24 h,男 36 例,女 24 例,年龄 35~72 岁,平均年龄(53.8±11.2)岁;另选我院同期健康体检者 60 例为 C 组,其中男 32 例,女 28 例,年龄 30~70 岁,平均年龄(51.7±10.2)岁。三组均排除有严重肝、心、肺以及其他系统严重疾病者,排除高渗性昏迷、糖尿病酮症、发热、尿路感染者以及妊娠和哺乳期妇女,排除近期使用免疫抑制剂和肾毒性药物者。所有对象均知情同意本研究。三组的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可进行组间对照研究。

1.2 方法

三组研究对象均为清晨采集空腹外周静脉血 5 mL, 使用

美国贝克曼 DXC800 型全自动生化分析仪检测血清 Hcy、CysC、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr);A 组和 B 组研究对象预留晨起至次日共 24 h 的尿液,混合后取 50 mL 使用美国贝克曼 DXC800 型全自动生化分析仪检测 UAER。

1.3 诊断标准

各指标阳性判断标准:Hcy 13.9 mol/L,CysC 1.2 mg/L,BUN 7.1 mmol/L,Scr 120 mol/L,UAER 30 mg/24 h^[8]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 进行统计分析,计数资料以%表示,采用卡方检验,计量资料以均值± 标准差表示,采用 t 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析方法,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者一般资料及肾功能指标结果比较

与 C 组比较,A 组和 B 组的 BUN、Scr、UAER 均升高,组间差异均有统计学意义($P<0.05$),A 组的 UAER 明显高于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$),但 A 组的 BUN、Scr 与 B 组比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组的病程明显高于 B 组($P<0.05$)。

表 1 三组患者一般资料及肾功能指标结果比较

Table 1 Comparison of general data and renal function index of three groups

Groups	Cases	Duration(months)	BUN(mmol/L)	Scr(mol/L)	UAER(mg/24 h)
Group A	60	36.98± 15.66	6.51± 1.02 ^①	81.75± 13.23 ^①	52.25± 8.66 ^①
Group B	60	22.35± 10.78 ^②	6.39± 0.98 ^①	78.28± 13.01 ^①	18.81± 3.51 ^{①②}
Group C	60	--	4.95± 0.86	65.11± 12.29	10.25± 4.16

Note: compared with Group C,^① $P<0.05$; compared with Group A,^② $P<0.05$.

2.2 三组患者 Hcy 与 CysC 水平比较

与 C 组比较,A 组 Hcy 与 CysC 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),B 组的 Hcy 水平升高,差异均有统计学意义

($P<0.05$),CysC 水平升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);与 B 组比较,A 组 Hcy 与 CysC 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 三组患者 Hcy 与 CysC 指标比较

Table 2 Comparison of Hcy and CysC levels of three groups

Groups	Cases	Hcy(mol/L)	CysC(mg/L)
Group A	60	16.61± 5.25 ^{①②}	1.53± 0.48 ^{①②}
Group B	60	10.65± 4.31 ^①	1.01± 0.31
Group C	60	7.06± 3.52	0.92± 0.28

Note: compared with Group C,^① $P<0.05$, compared with Group B,^② $P<0.05$.

2.3 三组 Hcy 与 CysC 指标阳性率

A 组的 Hcy、CysC、Hcy+CysC 阳性率均明显高于 B 组和 C 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),B 组 Hcy、CysC、Hcy+CysC 阳性率均明显高于 C 组($P<0.05$);A 组中,

Hcy+CysC 联合检测的阳性率为 68.33%,明显高于 Hcy、CysC 的单独检测阳性率,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B 组中,Hcy+CysC 联合检测的阳性率为 23.33%,高于 Hcy、CysC 的单独检测阳性率,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 三组 Hcy 与 CysC 指标阳性率 [n(%)]

Table 3 The Positive rate of Hey and CysC of three groups[n(%)]

	Group A		Group B		Group C	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Hcy	31(51.67) ^{①②}	29(48.33)	12(20.00) ^①	48(80.00)	2(3.33)	58(96.67)
CysC	33(55.00) ^{①②}	27(45.00)	11(18.33) ^①	49(81.67)	0(0.00)	60(100.00)
Hcy+CysC	41(68.33) ^{①②}	19(31.67)	14(23.33) ^①	46(76.67)	2(3.33)	58(96.67)

Note: compared with Group C,^① $P<0.05$, compared with Group B,^② $P<0.05$.

2.4 Hcy 和 CysC 与病程、BUN、Scr、UAER 的相关性分析

经 Pearson 相关分析显示, Hcy 与病程、BUN、Scr、UAER 均呈正相关, 相关系数 r 分别为 0.650、0.488、0.596、0.761, P<0.05; CysC 与病程、BUN、Scr、UAER 均呈正相关, 相关系数 r 分别为 0.681、0.502、0.601、0.825, P<0.05。

3 讨论

糖尿病肾病是 2 型糖尿病最主要的并发症之一, 研究显示, 20% 左右的 2 型糖尿病患者最终会患糖尿病肾病, 导致肾功能衰竭, 5%~10% 的 2 型糖尿病患者的最终死因为糖尿病肾病引起的肾功能衰竭^[9,10]。目前临床中, BUN、Scr、UAER 是检测肾功能损伤程度的主要生化指标, 肾功能衰竭时, BUN、Scr、UAER 水平均会不同程度的升高, 但因人体肾脏具有强大的代偿能力, 在肾功能轻度损伤时, Scr 水平往往因受蛋白摄入量、代谢差异等诸多因素影响而表现为水平变化不明显, 一般在肾功能损伤中度或重度时才会发生明显上升^[11]; BUN 是人体蛋白质的主要代谢产物, 临床研究显示, BUN 只有在肾功能损伤终末期才会明显升高, 且同样受心功能、肾代偿能力等诸多因素影响^[12,13]。本研究结果同样显示, A 组和 B 组的 BUN、Scr 水平均较健康体检的 C 组明显升高 (P<0.05), 但 A 组和 B 组的 BUN、Scr 水平组间比较, 均无统计学差异 (P=0.05), 证实了以上观点。UAER 是目前临床用来诊断早期肾小球损伤的敏感指标, 肾功能损伤后 UAER 升高, 本研究中 A 组的 UAER 水平明显高于 B 组和 C 组 (P<0.05), 且 A 组的 UAER 明显高于 B 组, 差异有统计学意义 (P<0.05), 说明早期糖尿病肾病患者的 UAER 水平与单纯糖尿病患者和健康者存在显著差异, 可反应糖尿病患者的肾损伤情况, 但 UAER 水平检测需要收集 24 h 尿液, 具有检验过程繁琐、耗时的缺点, 且易受患者自身因素及个体状态的影响^[14]。

Hcy 是甲硫氨酸和半胱氨酸的代谢产物中间体, 同时是一种与血管损伤反应相关的氨基酸, 肾脏是其主要来源。研究显示, 在肾损伤、动脉粥样硬化以及其他心血管系统疾病患者中的水平明显升高, 其引发血管损伤的主要机制为影响血管内皮自由基的清除功能, 自由基无法及时清除, 从而损伤血管内皮的完整性, 在肾脏中则表现肾小球率过滤下降, 尿蛋白升高^[15]。Hcy 还可促进血小板聚集, 导致血栓形成; 诱导血管平滑肌增生, 发生微血管病变^[16]。CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 也被称为 γ -微量蛋白及 γ -后球蛋白, 在人体的绝大多数有核细胞中表达, 且表达量不受年龄、性别等个体因素的影响, 表达量相对恒定。肾脏是 CysC 的唯一代谢器官, CysC 经肾小球滤过清除, 在肾小管被重吸收后直接完全分解代谢, 不再进入血液, 因此血清中 CysC 是一种可反应肾小球率过滤的同源性标志物, 当肾小球损伤时, 血清中 CysC 水平升高^[17,18]。本研究中, 与 C 组比较, A 组 Hcy 与 CysC 水平均升高, 差异均有统计学意义 (P<0.05), B 组的 Hcy 水平升高, 差异均有统计学意义 (P<0.05), CysC 水平升高, 但差异无统计学意义 (P=0.05); 与 B 组比较, A 组 Hcy 与 CysC 水平升高, 差异均有统计学意义 (P<0.05)。提示, Hcy 与 CysC 水平在健康体检者、单纯 2 型糖尿病以及早期 2 型糖尿病肾病中的表达量存在差异, 差异存在的原因可能与糖尿病肾病患者的病情及严重程度有关, 单纯 2

型糖尿病患者因机体的糖尿病环境, 物质代谢异常, Hcy 与 CysC 水平高于健康体检者, 当糖尿病病情进展至糖尿病肾病时, 肾功能损伤严重, Hcy 与 CysC 水平继续升高, 因此 Hcy 与 CysC 可用于诊断早期 2 型糖尿病肾病。本研究结果与相关研究结果一致^[19,20]。

本研究还显示, A 组的 Hcy、CysC、Hcy+CysC 阳性率均明显高于 B 组和 C 组 (P<0.05), B 组 Hcy、CysC、Hcy+CysC 阳性率均明显高于 C 组 (P<0.05); A 组中, Hcy+CysC 联合检测的阳性率为 68.33%, 明显高于 Hcy、CysC 的单独检测阳性率 (P<0.05)。B 组中, Hcy+CysC 联合检测的阳性率为 23.33%, 高于 Hcy、CysC 的单独检测阳性率, 但差异无统计学意义 (P=0.05)。提示, 早期 2 型糖尿病肾病的 Hcy、CysC 阳性率均较高, 可达 50% 以上, Hcy+CysC 联合检测可提高早期 2 型糖尿病肾病的诊断率。而相关分析显示, Hcy、CysC 水平与病程、BUN、Scr、UAER 均呈正相关 (P<0.05)。提示, Hcy、CysC 水平不仅可用于早期 2 型糖尿病肾病的诊断, 还可用于判断肾功能的损伤程度, 因此可用于预后的判断。同时, 本研究中对于早期 2 型糖尿病肾病的肾功能敏感指标 UAER 需要收集患者晨起至第二日清晨的尿液后才可检测, 而血清 Hcy 与 CysC 可在第一日收集血清样本后即刻检测, 检测结果也可较 UAER 结果。

因此, 综上所述, 血清 Hcy 与 CysC 可及时、简便、快捷、准确的反应 2 型糖尿病患者的肾损伤情况, 从而有利于早期 2 型糖尿病肾病的及时检出, 还可用于判断肾功能的损伤程度, 判断预后。

参 考 文 献(References)

- Zhao L, Wang X, Sun L, et al. Critical role of serum response factor in podocyte epithelial-mesenchymal transition of diabetic nephropathy [J]. Diabetes & Vascular Disease Research, 2016, 13(1): 163-168
- Mashitani T, Hayashino Y, Okamura S, et al. Correlations between serum bilirubin levels and diabetic nephropathy progression among Japanese type 2 diabetic patients: a prospective cohort study (Diabetes Distress and Care Registry at Tenri [DDCRT 5]) [J]. Diabetes Care, 2014, 37(1): 252-258
- Von Scholten BJ, Reinhard H, Hansen TW, et al. Urinary biomarkers are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality and deterioration of kidney function in type 2 diabetic patients with microalbuminuria [J]. Diabetologia, 2016, 59(7): 1549-1557
- Wang H W, Lin L, Qing N I, et al. Affection of supplementing qi and nourishing yin drugs on prophase diabetic nephropathy Hcy and Gene polymorphism of MTHFR [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine & Pharmacy, 2013, 28(10): 2877-2879
- Wang H, Cui K, Xu K, et al. Association between plasma homocysteine and progression of early nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2015, 8(7): 11174-11180
- Javanmardi M, Azadi N A, Amini S, et al. Diagnostic value of cystatin C for diagnosis of early renal damages in type 2 diabetic mellitus patients: The first experience in Iran [J]. Journal of Research in Medical Sciences, 2015, 20(6): 571-576
- 刘芝, 杜玉君, 孟都柱, 等. 早期糖尿病肾病相关因素分析及其在传统医药临床试验设计中的应用 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1):

224-228

Liu Zhi, Du Yu-jun, Meng Bang-zhu, et.al. Analysis of related factors of early diabetic nephropathy and its application in traditional medicine clinical trial design [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese MateriaMedica, 2015, 31(1): 224-228

[8] 李岚岚, 涂干卿. CysC、Hcy 和 U-mAlb 联合检测对早期糖尿病肾病诊断的临床价值[J].重庆医学, 2013, 42(15): 1750-1752

Li Lan-lan,Tu Gan-qing. Diagnostic value of CysC, Hcy and U-mAlb in patients with early diabetic nephropathy [J]. Chongqing Medicine, 2013, 42(15): 1750-1752

[9] 刘婧,扈会整,张勇,等.糖尿病肾病患者血浆 NGAL 和血清 CysC 水平改变及其早期诊断价值[J].现代生物医学进展, 2015, 15(30): 5945-5947

Liu Jing, Hu Hui-zheng, Zhang Yong, et al. Changes of serum NGAL and cysc levels in patients with diabetic nephropathy and their early diagnostic value [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(30): 5945-5947

[10] Chan KW, Ip TP, KwongAS, et al. Semi-individualised Chinese medicine treatment as an adjuvant management for diabetic nephropathy: a pilot add-on, randomised, controlled, multicentre, open-label pragmatic clinical trial[J]. BMJ Open, 2016, 6(8): e010741

[11] De Z D, Coll B, Andress D, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2014, 25(5): 1083-1093

[12] Huang WH, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Environmental Lead Exposure Accelerates Progressive Diabetic Nephropathy in Type II Diabetic Patients[J]. Biomed Research International, 2013, 2013(1): 8050-8060

[13] Hui L I, Gao F, Xue Y, et al. Value of plasma growth differentiation

factor-15 in diagnosis and evaluation of type 2 diabetic nephropathy [J]. Journal of Southern Medical University, 2014, 34(34): 387-390

[14] Siwy J, Schanstra J P, Argiles A, et al. Multicentre prospective validation of a urinary peptidome-based classifier for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2014, 29(8): 1563-1570

[15] Jia G, Di F, Wang Q. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is a Risk Factor for the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142808

[16] Zhang Y, Cui W, Wen Y, et al. Assay of levels of serum cystatin C and homocysteine in patients with type 2 diabetic nephropathy and their clinical significances [J]. Journal of Jilin University(Medicine Edition), 2015, 41(5): 998-1003

[17] 马海建,巫冠中.糖尿病肾病发病分子机制[J].现代生物医学进展, 2014, 14(16): 3184-3187

Ma Hai-jian, Wu Guan-zhong. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(16): 3184-3187

[18] Rao X, Wan M, Qiu C, et al. Role of cystatin C in renal damage and the optimum cut-off point of renal damage among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2014, 8 (3): 887-892

[19] Jeon Y L, Kim M H, Lee W I, et al. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Clinical Laboratory, 2013, 59(11-12): 1221-1229

[20] Wang T, Wang Q, Wang Z, et al. Diagnostic value of the combined measurement of serum hcy, serum cys C, and urinary microalbumin in type 2 diabetes mellitus with early complicating diabetic nephropathy [J]. Isrn Endocrinology, 2013, 2013(10): 407452

(上接第 1367 页)

[12] Chavez-Valdez R, Martin I J, Flock DI, et al. Necrostatin 1 attenuates mitochondrial dysfunction in neurons and astrocytes following neonatal hypoxia-ischemia[J]. Neuroscience, 2012, 219: 192-203

[13] Peng Huan, Ai Fen. Effect and prognosis of acute myocardial infarction treated with delayed emergency PCI [J]. Cardiovascular Disease Journal of integrated traditional Chinese and Western Medicine, 2015, 3(9): 40-41

[14] Deng Lian-gui, Chen Zhong, Liang Zhan-he, et al. Evaluation of effects on emergency PCI and delayed PCI with ultrasonic cardiogram [J]. China Medicine And Pharmacy, 2015, 5(3): 18-21

[15] Cai Wei, Jiang Tiemin, Liu Shuhong, et al. The Clinical Research of Diagnosis Early Myocardial Ischemia by Real-time Three-dimensional Echocardiography [J]. Chinese J Ultrasound Med, 2011, 28 (8): 715-719

[16] Pereztol-Valdes O, Candell-Riera J, Santana-Boado C, et al. Corre-

spondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries[J]. European Heart J, 2012, 26(24): 2637-2643

[17] Russo C, Jaubert MP, Jin Z, et al. Intra-and interobserver reproducibility of left ventricular mechanical Dyssynchrony assessment by real time three dimensional echocardiography [J]. Echocardiography, 2012, 29(5): 598-607

[18] Auger D, Bertini M, Marsan NA, et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy combining two different three dimensional analyses of left ventricular dyssynchrony [J]. Am J Cardiol, 2011, 108(5): 711-717

[19] Ypenburg C, Westenberg J J, Bleeker G B, et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy part 1: selection of patients [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2011, 31(11): 1475-1499

[20] Mollema sA, Bleeker GB, Liem SS, et al. Does left ventricular dyssynchrony immediately after acute myocardial infarction result in left ventricular dilatation? [J]. Heart Rhythm, 2007, 4(9): 1144-1148