doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.19.010

心率减速力对慢性心力衰竭患者心源性死亡的预测价值*

崔英迪[1] 石雷雷[2] 陈家亮[3△]

（1 哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001；2 哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001；
3 哈尔滨医科大学 黑龙江 哈尔滨 150086）

摘要 目的：探讨心率减速力(DC)对慢性心力衰竭患者心源性死亡的预测价值。**方法：**选择 208 例慢性心力衰竭(CHF)患者和 80 例正常对照者为研究对象，检测和比较两组 DC、心率变异性(HRV)、左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)、C 反应蛋白(CRP)和平均心率(mHR)等指标，随访 6～18 个月，终点事件是心源性死亡。**结果：**心衰患者 DC 较健康对照组明显下降(4.39± 1.05 ms vs. 6.36± 0.32 ms, P<0.001)，慢性心衰患者发生心源性性死亡较存活着 DC 明显减低 (3.52± 1.83 ms vs. 4.53± 0.85 ms, P=0.002)，单变量分析年龄≥ 65 岁、LVEF≤ 30%、CRP≥ 11.8 mg/L、SDNN≤ 70 ms 和平均心率 (mHR)≥ 75 次 /min 和 DC<4.5 ms 等 6 个变量对终点事件有预测价值；多变量分析结果显示仅年龄≥ 65 岁、LVEF≤ 30%、SDNN≤ 70 ms 和 DC<4.5 ms 对心源性死亡有预测价值(P<0.05)，DC 相对危险度为 3.14。**结论：**心力衰竭患者 DC 减低，DC 是心功能慢性心力衰竭患者心源性死亡的独立危险因子。

关键词：心率减速力；慢性心力衰竭；心源性死亡

中图分类号：R541.61 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2018)19-3648-05

Prognostic Value of Deceleration Capacity for the Patients with Chronic Heart Failure*

CUI Ying-di[1], SHI Lei-lei[2], CHEN Jia-liang[3△]

(1 The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China; 2 The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China; 3 Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the prognostic value of deceleration capacity(DC) for predicting cardiac death in CHF patients. **Methods:** 208 cases of chronic heart failure (CHF) patients and 80 normal controls were enrolled, the DC, HRV, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), C-reactive protein(CRP) and mean heart rate(mHR) were recorded, then the patients were followed up for 6-18 months, the end point were cardiac death. **Results:** DC were significantly lower in the CHF group than that of the healthy group (4.39± 1.05 ms vs 6.36± 0.32 ms, P<0.001), DC was significantly lower in the cardiac deaths group than that of the survival group (3.52± 1.83 ms vs 4.53± 0.85 ms, P=0.001). Univariate analysis showed that DC<4.5 ms, age≥ 65 years, LVEF≤ 30%, SDNN≤ 70 ms, CRP≥ 11.8 mg/L and RHR≥ 75 bpm could predict the end point. Multivariate analysis showed that only LVEF≤ 30%, SDNN≤ 70 ms and DC<4.5 ms had predictive values. The relative risk of DC was 3.14. **Conclusion:** DC was decreased in the patient with CHF and was an independent risk factor for the cardiac death in CHF patients.

Key words: Deceleration capacity; Chronic heart failure; Cardiac death

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)19-3648-05

前言

心力衰竭(heart failure，HF)是主要公共卫生问题之一，目前世界至少有 2300 万 HF 患者，约占成年总人口比率的 1-2%[1,2]。HF 患者发生心脏性猝死(sudden cardiac death，SCD)的风险明显增高，约有 30-50%的 HF 患者会发生 SCD[3,4]。无创心电对 CHF 患者猝死预警是目前的研究热点。心率减速力(deceleration capacity of rate，DC)是利用位相整序信号平均技术，通过对 Holter 中心率的减速能力趋向性分析来定量评估迷走神经的功能。已有文献报道 DC 能够预测心肌梗死患者的总死亡率和心源性猝死，然而 DC 对心力衰竭患者的猝死的预警仍缺乏大规模临床循证医学证据[5,6]。本研究主要评估了心力衰竭患者 DC 的变化，探讨其对慢性心力衰竭患者心源性死亡的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2014 年 6 月 -2016 年 6 月在我院住院的患者 208 例(心衰组)，慢性心衰诊断依据 2014 年中国心力衰竭指南[7]。按

* 基金项目：黑龙江省卫生厅科研基金项目(2014-292)

作者简介：崔英迪(1990-)，本科，E-mail：117877358@qq.com

△ 通讯作者：陈家亮(1982-)，硕士，助理研究员，主要研究方向：科研设计与管理，E-mail：cjlcjl2002@163.com，电话：13804568291

(收稿日期：2018-02-28 接受日期：2018-03-27)

照按纽约心功能分级不同分为心功能 II 级 46 例 (其中男 32 例,女 14 例),心功能 III 级 94 例(其中男 40 例,女 54 例),心功能 IV 级 68 例(男 36 例,女 32 例)。排除基本房颤、无室性早搏,糖尿病患者。对照组选择同期 80 例本院体检健康人群作为对照组,包括男 63 例,女 27 例。

1.2 测定方法

连续 24 小时 12 导联动态心电记录(中国百惠公司),获得 DC 和 HRV 时域各指标数值。DC 的计算步骤如下[2]:① 确定减速点;② 再根据减速点,明确心率段。心率段为以减速点为中心,左右各取多少个心动周期;③ 各心率段进行位相整序及信号平均;④ 根据公式 DC=[X(0)+X(1)-X(-1)-X(-2)]/4 计算出 DC 值。HRV 采用时域法分析,观察指标为 SDNN、SDANN、SDNNI、RMSSD 及 PNN50。

1.3 危险分层

依据既往有关危险分层文献设危险程度,年龄≥ 65 岁、LVEF≤ 35%、DC<4.5 ms、SDNN≤ 70 ms、SDANN≤ 70 ms,平均心率≥ 75 bpm、TC≤ 4.5 mol/L、CRP≥ 11.8 mg/L 为高危分层界定点[6-11]。

1.4 分组方法

观察对象分为 CHF 组 208 例和健康对照组 80 例,CHF 组按不同预后分为生存组和心源性死亡组。

1.5 随访

对入选患者每 3 个月随访一次,平均随访 18 个月,主要终点事件心源性死亡。本研究经哈尔滨医科大学附属第一医院伦理委员会批准,入选患者知情同意。

1.6 统计学方法

统计分析采用 SPSS20.0 软件,2014 年 6 月 -2016 年 6 月入选 208 例 CHF 患者,失访 CHF 患者(21 例,10.1%)没有包括在统计数据分析中。计量资料以均数± 标准差($\bar{x}$± s)描述,两组比较当资料符合参数检验时采用 t 检验,资料不符合参数检验条件时,采用非参数 wilcoxon 秩和检验,用 Cox 比例风险回归模型比较各观察指标对终点事件的预测价值。以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较

CHF 组与对照组年龄、性别比较差异无统计学意义(P>0.05),CHF 组 DC 明显低于对照组(4.39± 1.05 ms vs. 6.36± 0.32 ms,P<0.001);CHF 患者 HRV 明显减弱,反映自主神经总张力指标 SDNN 减小,明显低于对照组 (86.94± 30.71 ms vs. 119.62± 30.38 ms,P<0.001),反映迷走神经张力指标 RMSSD 和 PNN50 均低于对照组(P<0.001 和 P<0.05),提示迷走神经活性减低;反映交感神经张力指标 SDANN 和 SDNNI 低于对照组(P<0.001 和 P<0.05),提示交感神经活性增强,见表 1。

表 1 CHF 组与对照组一般资料的比较

Table 1 Comparison of the nerve activity related index between CHF patients and healthy controls

Index	CHF group(n=208)	Control group(n=80)	P-Value
Age(year)	62.96± 12.68	60.49 ± 10.09	0.085
Sex(F/M)	136/72	47/33	0.339
LVEF(%)	40.69± 9.58	62.20 ± 7.62	<0.001
LVEDD(ms)	56.90± 8.75	47.91± 3.56	<0.001
DC(ms)	4.39± 1.05	6.36± 0.32	<0.001
SDNN(ms)	86.94± 30.71	119.62± 30.38	<0.001
SDANN(ms)	75.39± 29.60	105.81± 28.95	<0.001
SDNNI(ms)	40.31± 15.49	51.37± 19.90	0.002
RMSSD(ms)	29.88± 12.28	30.33± 10.74	0.771
PNN50(ms)	4.42± 7.76	6.74± 7.97	0.027
mHR(bpm)	74.36± 13.11	68.54± 11.36	<0.001
TC(mmol/L)	3.94± 1.05	4.06± 1.22	0.419
CRP(mg/L)	10.61± 18.34	6.91± 12.48	<0.001

注:CHF:慢性心力衰竭;LVEDD:左室舒张末期内径;LVEF:左心室射血分数;SDNN:全部正常 RR 间期标准差;SDANN:5 min 均值标准差;SDNNI:全程每连续 5minRR 间期标准差的平均值;PNN50:相邻 RR 间期大于 50ms 的个数占总心搏的百分比;RMSSD:相邻 RR 间期差值均方的平方;mHR:平均心率;TC- 总胆固醇;P<0.05 差异有统计学意义。

Note: CHF: chronic heart failure. LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter. LVEF: left ventricular ejection fraction. SDNN: standard deviation of N-N intervals. SDANN: standard deviation of the 5-minute average RR intervals. SDNNI: mean of the standard deviation of the 5-minute average RR intervals PNN50: the number of RR intervals differing by>50ms from the preceding Interval. RMSSD: The root meal mean square suecessive differences in millisecond. mHR: mean heart rate. TC: total cholesterol. CRP:C-reactive protein.

2.2 CHF 生存组与心源性死亡组各指标的比较

随访期限 6～18 个月,死亡 24 例[男 17 例,女 7 例,年龄(65.27± 8.98)岁],生存者 184 例[男 119 例,女 65 例,年龄(60.52± 11.43)岁]。结果显示死亡组与生存组间 DC、LVEF、SDNN、SDANN 和平均心率差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

表 2 CHF 不同预后组各指标比较

Table 2 Comparison of the index between CHF patients with different prognosis

Factors	Survivor group (n =184)	Non-survivor group (n= 24)	P - Value
Age(year)	60.52± 11.43	65.27± 8.98	0.240
Sex(F/M)	119/65	17/7	1.000
LVEF(%)	43.39± 8.22	38.26± 9.02	0.009
LVEDD(mm)	55.29± 7.63	57.61± 6.41	0.192
DC(ms)	4.53± 0.85	3.52± 1.83	0.002
SDNN(ms)	87.98± 29.02	61.02± 32.18	<0.001
SDANN(ms)	76.45± 27.22	53.85± 27.59	0.003
SDNNI(ms)	44.54± 13.93	42.00± 9.40	0.428
RMSSD(ms)	30.00± 20.59	26.90± 18.40	0.519
pNN50(ms)	4.67± 5.78	2.61± 4.40	0.273
mHR(bpm)	73.49± 11.54	84.00± 13.72	0.003
TC(mmol/L)	3.98± 1.02	3.77± 0.75	0.506
CRP(mg/L)	9.55± 15.45	11.16± 13.34	0.664

注:CHF:慢性心力衰竭;LVEDD:左室舒张末期内径;LVEF:左心室射血分数;DC:心率减速力;SDNN:全部正常 RR 间期标准差;SDANN:5 min 均值标准差;SDNNI:全程每连续 5 minRR 间期标准差的平均值;PNN50:相邻 RR 间期大于 50ms 的个数占总心搏的百分比;RMSSD:相邻 RR 间期差值均方的平方;mHR:平均心率;TC- 总胆固醇;CRP:C 反应蛋白。

Note: CHF: chronic heart failure. LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter. LVEF: left ventricular ejection fraction. DC: deceleration capacity. SDNN: standard deviation of N-N intervals. SDANN: standard deviation of the 5-minute average RR intervals. PNN50: the number of RR intervals differing by>50 ms from the preceding Interval. SDNNI: mean of the standard deviation of the 5-minute average RR intervals RMSSD: The root meal mean square successive differences in millisecond. mHR: mean heart rate. TC: total cholesterol. CRP: C-reactive protein.

2.3 各危险预测因子对 CHF 患者终点事件的预测价值

2014 年 6 月 -2016 年 6 月入选 208 例 CHF 患者，随访期间死亡 24 例 (11.5%)。单变量分析中，年龄、LVEF、LVEDD、SDNN、CRP、DC 和平均心率(mHR)7 个变量依次单独进入 Cox 回归方程,分析结果显示:年龄≥ 65 岁、LVEF≤ 30%、SDNN≤ 70 ms、CRP≥ 118 mg/L、DC<4.5 ms 和 mHR≥ 75 次 /min 六个变量对心源性死亡有预测价值。应用多变量分析,将 7 个变量一次性进入 Cox 回归方程，分析结果显示：年龄≥ 65 岁、LVEF≤ 30%、SDNN≤ 70 ms 和 DC<4.5 ms 4 个观察指标对心源性死亡有预测价值(P<0.05),而其他指标对心源性死亡无预测价值(P＞0.05),DC 的相对危险度为 3.14,见表 3。

表 3 单因素多因素分析各危险预测因子对 CHF 患者死亡的预测价值

Table 3 Univariate and multivariate cox regression analysis of factors predicting mortality in CHF patients

Factors	Univariate(RR,95%CI)	P	Multivariate(RR,95%CI)	P
Year	3.19(1.27,8.03)	0.014	2.72 (0.19,1.19)	0.036
LVEF(%)	5.04(2.21,11.53)	<0.001	3.12(1.27,7.62)	0.013
LVEDD(mm)	1.537(0.69,3 .43)	0.294	1.18(0.49,2.80)	0.714
SDNN(ms)	7.16(2.84,18.05)	<0.001	3.38 (1.24,9.17)	0.017
DC(ms)	3.91(1.75,8.72)	0.001	3.14(1.37,7.20)	0.007
CRP(mg/L)	5.00(2.07,12.07)	<0.001	2.13 (0.14,0.94)	0.104
mHR(bpm)	4.01(1.69,9.84)	0.002	2.17(0.86,5.62)	0.100

2.4 不同 DC 慢性心力衰竭患者的生存曲线比较

以下将 DC 的生存曲线分为 DC≥ 4.5 ms 和 DC＜4.5 ms 组,使用 Log Rank 法检验,P＜0.05,结果差别有统计学意义,且 DC＜4.5 ms 慢性心力衰竭患者心源性死亡明显增高(图-1)。

3 讨论

心脏性猝死的无创预警方法一直是心血管病领域研究热点,在临床上很多技术指标被用于预测心力衰竭人群猝死的发生,然而都有一定的局限性。左心室射血分数(LVEF)被认为是

预测猝死的"金指标"，有研究显示 LVEF<35%的患者要比>35%的患者发生猝死的危险高 8 倍。然而，近年来更多研究显示很多猝死患者保留着正常或稍低的 LVEF，反映左心室收缩功能的指标在心衰人群 LVEF 预测猝死的能力明显降低[12-15]。心率变异性(HRV)能够定量评价心脏自主神经的调节功能，既往研究显示 HRV 降低是心脏性猝死的危险因子之一，但在临床上的应用发现其准确性仍欠佳[16,17]。

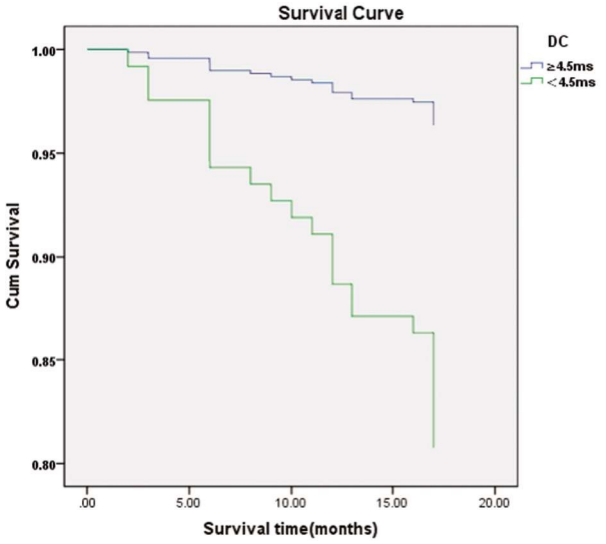


图 1 不同 DC 慢性心力衰竭患者的生存曲线比较

Fig.1 Comparison of the survival curve between CHF patients with different DC values

心衰后心脏自主神经功能失衡直接或间接影响了心脏电生理特性和心律失常易感性，从而增加 SCD 风险。心衰患者副交感神经对窦房结自律性的抑制显著减弱，伴或不伴心脏扩大的心力衰竭与副交感神经系统功能显著紊乱有关[18,19]。心衰早期阶段交感神经系统被激活以补偿心肌收缩力的降低，从而保证重要脏器的有效灌注。兴奋性反应增强和抑制性反应减弱是心衰时交感神经系统过度激活的重要原因[20]；交感神经系统兴奋收缩反应过度和细胞凋亡，促进心衰的发生发展[21-23]。心衰后期交感神经系统过度激的长期激活显著增加外周血管阻力和心律失常的发生率，加速 RAAS 系统地激活，诱导心肌细活与心脏重塑和功能障碍相互作用，最终使心衰发展为不可逆转的终末期心衰[24-26]。近些年来，多个无创心电指标已被临床间接用来评价心衰患者副交感神经系统活性，如心率和心率变异性、心率震荡，研究也已表明心衰患者在静息和劳力状态下副交感神经系统活性均存在异常[27-29]。选择敏感指标量化评价心衰患者自主神经功尤为重要。近年来，新出现的无创自主神经评价指标心率减速力(DC)能够定量单独评价心脏迷走神经对心率的调节能力，对整体心率波动的测量，反映了迷走神经的心脏功能的保护能力[5,6]。Bauer 等[5]在多中心研究中发现作为单独评价迷走神经功能的指标 DC，对心肌梗死后患者的全因死亡的预测准确度要明显高于传统指标 LVEF 和 SDNN。Schmidt 等对心梗后患者应用 HRT 和 DC 联合预警死亡的情况进行了研究，将 HRT 异常和 DC＜4.5 ms 定义为自主神经衰竭(SAF)。他们发现在对全因死亡、心血管死亡和猝死等预警方面，LVEF＞0.30 和 SAF 联合与 LVEF≤ 0.30 的判断作用基本相同[6]。目前，仍缺少 DC 在不同人群、不同病因的情况下对心力衰竭患者猝死的预警研究，其在临床应用的前景广阔，仍需要大量循证医学研究结果支持[30,31]。

本研究结果显示 DC 的异常(小于 4.5ms)对于 CHF 的心源性死亡有很好的预测价值，能够区分高危和低危人群。健康对照组与心力衰竭组各项指标比较(表 1)结果显示慢性心力衰竭患者 DC 明显减低。而心力衰竭组内比较，死亡组的 DC、LVEF、SDNN 和平均心率均与生存组有显著性差异，提示在 CHF 患者中，除 LVEF、HRV 外，DC 可能是 CHF 患者的心源性死亡的独立危险因子。经 COX 比例风险回归多变量分析显示仅年龄≥ 65 岁、LVEF≤ 30%、SDNN≤ 70 ms 和 DC<4.5 ms 对心源性死亡有预测价值(P<0.05)，DC 是心衰心源性死亡的独立预测因子，相对危险度为 3.14，DC 有望成为 CHF 高危患者的有效预测指标。

DC 是一个无创检查指标，临床容易获得，可行性强，能够定量评估迷走神经活性，对 CHF 患者的心源性率具有很强的的预测能力。分析动态心电图获取 DC 值，利用 DC 早期筛查出心力衰竭猝死的高危人群，并给予早期强化药物干预治疗，甚至 ICD 治疗，可能改善 CHF 患者的预后，并节约医疗资源。

参 考 文 献(References)

[1] Aspromonte N, Gulizia MM, Di Lenarda A, et al. Anmco/sic consensus document: Cardiology networks for outpatient heart failure care [J]. Eur Heart J Suppl, 2017, 19: D89-D101

[2] Roger VL. Epidemiology of heart failure [J]. Circ Res, 2013, 113: 646-659

[3] Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? [J]. Circ Res, 2004, 95: 754-763

[4] 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: 891-975

[5] Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study[J]. Lancet, 2006, 367(9523): 1674-1681

[6] Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk) [J]. European heart journal, 2009, 30(5): 576-583

[7] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(10)

[8] Rothenburger M, Wichter T, Schmid C,et al. Aminoterminal pro type b natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23: 1189-1197

[9] Minami Y, Kajimoto K, Sato N, et al. C-reactive protein level on admission and time to and cause of death in patients hospitalized for acute heart failure[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2017, 3:

148-156

[10] Marynissen T, Flore V, Heidbuchel H, et al.Heart rate turbulence predicts icd-resistant mortality in ischaemic heart disease [J]. Europace, 2014, 16: 1069-1077

[11] Spinarova L, Spinar J, Vitovec J, et al. Gender differences in total cholesterol levels in patients with acute heart failure and its importance for short and long time prognosis[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2012, 156: 21-28

[12] Danilowicz-Szymanowicz L, Suchecka J, Niemirycz-Makurat A, et al. Autonomic predictors of hospitalization due to heart failure decompensation in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. PLoS One, 2016, 11: e0152372

[13] Adabag S, Patton KK, Buxton AE, et al. Association of Implantable Cardioverter Defibrillators With Survival in Patients With and Without Improved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial [J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(7): 767-774

[14] Liu X, Yu H, Pei J, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction in China[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(9): 818-826

[15] Hamm W, Stülpnagel L, Vdovin N, et al. Risk prediction in post-infarction patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction by combined assessment of the sympathetic and vagal cardiac autonomic nervous system[J]. Int J Cardiol, 2017, 249: 1-5

[16] Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, et al. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 33: 1203-1207

[17] Zipse MM, Tzou WS. Sudden cardiac death in nonischemic cardiomyopathy: Refining risk assessment[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2017, 28(11): 1361-1366

[18] Lataro RM, Silva LEV, Silva CAA, et al. Baroreflex control of renal sympathetic nerve activity in early heart failure assessed by the sequence method[J]. J Physiol, 2017, 595: 3319-3330

[19] Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease[J]. N Engl J Med, 1971, 285: 877-883

[20] Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54: 1747-1762

[21] Piacentino V 3rd, Weber CR, Chen X, et al. Cellular basis of abnormal calcium transients of failing human ventricular myocytes[J]. Circ Res, 2003, 92: 651-658

[22] Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart[J]. N Engl J Med, 1997, 336: 1131-1141

[23] Xia P, Liu Y, Cheng Z. Signaling pathways in cardiac myocyte apoptosis[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 9583268

[24] Shinohara K, Kishi T, Hirooka Y, et al. Circulating angiotensin ii deteriorates left ventricular function with sympathoexcitation via brain angiotensin ii receptor[J]. Physiol Rep, 2015, 3(8): e12514

[25] Leenen FH. Brain mechanisms contributing to sympathetic hyperactivity and heart failure[J]. Circ Res, 2007, 101: 221-223

[26] Karayannis G,Kitsios G, Kotidis H, et al. Left atrial remodelling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2008, 13: 91-98

[27] Bronzwaer AGT, Bogert LWJ, Westerhof BE, et al. Abnormal haemodynamic postural response in patients with chronic heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2017, 4: 146-153

[28] Larsen HE, Lefkimmiatis K, Paterson DJ. Sympathetic neurons are a powerful driver of myocyte function in cardiovascular disease [J]. Sci Rep, 2016, 6: 38898

[29] Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans[J].J Hypertens,1999,17: 719-734

[30] Arsenos P, Manis G, Gatzoulis KA, et al. Deceleration Capacity of Heart Rate Predicts Arrhythmic and Total Mortality in Heart Failure Patients[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2016, 21(5): 508-518

[31] Trankle C, Canada JM, Buckley L, et al. Impaired myocardial relaxation with exercise determines peak aerobic exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction [J]. ESC Heart Fail, 2017, 4 (3): 351-355

（上接第 3641 页）

[33] Kiss K, Kucsma N, Brozik A, et al. Role of the N-terminal transmembrane domain in the endo-lysosomal targeting and function of the human ABCB6 protein[J]. Biochem J, 2015, 467(1): 127-139

[34] Kawanobe T, Kogure S, Nakamura S, et al. Expression of human ABCB5 confers resistance to taxanes and anthracyclines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 418(4): 736-741

[35] Huang Y, Anderle P, Bussey KJ, et al. Membrane transporters and channels: role of the transportome in cancer chemosensitivity and chemoresistance[J]. Cancer Res,2004,64(12): 4294-4301

[36] Frank NY, Margaryan A, Huang Y, et al. ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma [J]. Cancer Res, 2005, 65(10): 4320-4333

[37] Lal S, Mahajan A, Chen WN, et al. Pharmacogenetics of target genes across doxorubicin disposition pathway: a review [J]. Curr Drug Metab, 2010, 11(1): 115-128

[38] Meldolesi J. Exosomes and Ectosomes in Intercellular Communication[J]. Curr Biol, 2018, 28(8): R435-R444

[39] Bortoluzzi S, Lovisa F, Gaffo E, et al. Small RNAs in Circulating Exosomes of Cancer Patients: A Minireview[J]. High Throughput, 2017, 6(4)

[40] Sinha A, Yadav AK, Chakraborty S, et al. Exosome-enclosed microRNAs in exhaled breath hold potential for biomarker discovery in patients with pulmonary diseases [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(1): 219-222

[41] Sun Z, Yang S, Zhou Q, et al. Emerging role of exosome-derived long non-coding RNAs in tumor microenvironment [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 82