

大黄萃取液对兔 CPR 后肾脏 NGAL 及 IL-18 表达的影响

董勇 占景琼 徐雯 张希洲

443000 湖北宜昌, 三峡大学人民医院急诊科

通讯作者: 张希洲, Email: zhangxizhou120@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.10.009

【摘要】目的 探讨大黄萃取液对心搏骤停(CA)兔心肺复苏(CPR)后肾损伤的预防作用及机制。**方法** 将24只雄性日本大耳兔按随机数字表法分为假手术组、复苏模型组和大黄预处理组,每组8只。大黄预处理组在制模前连续灌胃大黄萃取液 $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 7 d;假手术组、复苏模型组则连续灌胃生理盐水 10 mL/d 7 d。连续干预7 d后针刺心底和心尖部,用50 V交流电刺激诱发心室纤颤(室颤)制备CA-CPR动物模型。于复苏成功后2 h处死复苏模型组和大黄预处理组动物,假手术组动物于麻醉后直接处死;用全自动生化分析仪检测血清尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)水平,用免疫组化法检测肾组织中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和白细胞介素-18(IL-18)的蛋白表达。**结果** 与假手术组比较,复苏模型组和大黄预处理组血清BUN、Cr水平均明显增加[BUN(mmol/L): 15.53 ± 3.90 、 10.51 ± 3.16 比 7.03 ± 2.23 , Cr($\mu\text{mol/L}$): 137.20 ± 12.23 、 86.80 ± 7.67 比 66.39 ± 5.47 ,均 $P<0.05$];而大黄预处理组血清BUN和Cr水平则较复苏模型组明显降低[BUN(mmol/L): 10.51 ± 3.16 比 15.53 ± 3.90 , Cr($\mu\text{mol/L}$): 86.80 ± 7.67 比 137.20 ± 12.23 ,均 $P<0.05$]。免疫组化染色显示,肾组织NGAL、IL-18主要表达于肾小球及肾小管细胞胞质中,复苏模型组和大黄预处理组阳性表达面积均较假手术组明显增加[NGAL(μm^2): 208.26 ± 7.58 、 136.74 ± 5.33 比 98.93 ± 7.83 , IL-18(μm^2): 256.48 ± 4.64 、 113.22 ± 6.98 比 77.06 ± 6.47 ,均 $P<0.05$];而大黄预处理组NGAL、IL-18表达均较复苏模型组明显减少[NGAL(μm^2): 136.74 ± 5.33 比 208.26 ± 7.58 , IL-18(μm^2): 113.22 ± 6.98 比 256.48 ± 4.64 ,均 $P<0.05$]。**结论** CA可导致急性肾损伤(AKI)的发生;大黄萃取液可减少CPR后兔肾组织中NGAL、IL-18表达,对CPR后肾脏具有保护作用。

【关键词】 大黄; 心肺复苏; 急性肾损伤; 肾保护

基金项目: 国家自然科学基金(81371318); 三峡大学青年科学基金(KJ2013A010)

Influence of Rhubarb extract on the expression of NGAL and IL-18 in the kidney of rabbits after CPR

Dong Yong, Zhan Jingqiong, Xu Wen, Zhang Xizhou

Department of Emergency, China Three Gorges University People's Hospital, Yichang 443000, Hubei, China

Corresponding author: Zhang Xizhou, Email: zhangxizhou120@163.com

【Abstract】 Objective To study the preventive effect and mechanism of Rhubarb extract on renal injury after cardiopulmonary resuscitation (CPR) in rabbits with cardiac arrest (CA). **Methods** Twenty-four male Japanese big-ear rabbits were divided into sham operation group, CPR model group and Rhubarb pretreatment group by random number table method, with 8 rabbits in each group. The rabbits in Rhubarb pretreatment group were treated with Rhubarb extract $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ for 7 days; and those in sham operation group and CPR model group were fed with 0.9% normal saline 10 mL/d for 7 days. After 7 days, ventricular fibrillation (VF) was produced in CPR model group and Rhubarb pretreatment group by 50 V alternating currents stimulation through bottom of the heart leads to the apex to prepare CPR model. The rabbits of the CPR model group and Rhubarb pretreatment group were sacrificed at 2 hours after successful resuscitation, and the animals in the sham operated group were sacrificed directly after anesthesia. The levels of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) in serum were examined by automatic biochemical analyzer. The positive expression area of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and interleukin-18 (IL-18) in kidney were examined by immunohistochemistry. **Results** Compared with the sham operation group, the levels of BUN and Cr were significantly increased in the CPR model group and Rhubarb pretreatment group [BUN (mmol/L): 15.53 ± 3.90 , 10.51 ± 3.16 vs. 7.03 ± 2.23 , Cr ($\mu\text{mol/L}$): 137.20 ± 12.23 , 86.80 ± 7.67 vs. 66.39 ± 5.47 , both $P < 0.05$]. Compared with the CPR model group, the levels of BUN and Cr were significantly decreased in the Rhubarb pretreatment group [BUN (mmol/L): 10.51 ± 3.16 vs. 15.53 ± 3.90 , Cr ($\mu\text{mol/L}$): 86.80 ± 7.67 vs. 137.20 ± 12.23 , both $P < 0.05$]. Immunohistochemical staining showed that the expression of NGAL and IL-18 mainly existed in glomerular and tubular cells in patina. Compared with the sham operation group, the positive expression areas of NGAL and IL-18 in kidney were significantly increased in the CPR model group and Rhubarb pretreatment group [NGAL (μm^2): 208.26 ± 7.58 , 136.74 ± 5.33 vs. 98.93 ± 7.83 , IL-18 (μm^2): 256.48 ± 4.64 , 113.22 ± 6.98 vs. 77.06 ± 6.47 , all $P < 0.05$]. Compared with the CPR model group, the positive expression areas of NGAL and IL-18 were significantly decreased in the Rhubarb pretreatment group [NGAL (μm^2): 136.74 ± 5.33 vs. 208.26 ± 7.58 , IL-18 (μm^2): 113.22 ± 6.98 vs. 256.48 ± 4.64 ,

both $P < 0.05$]. **Conclusions** CA can lead to acute kidney injury (AKI). Rhubarb extract can reduce the expression of NGAL and IL-18 in kidney of rabbits after CPR, and protect the kidney after CPR.

[Key words] Rhubarb; Cardiopulmonary resuscitation; Acute kidney injury; Kidney protection

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81371318); Young Science Foundation of China Three Gorges University (KJ2013A010)

我国心搏骤停(CA)后复苏成功患者最终出院且神经功能良好率仅为1%左右^[1],复苏后综合征(PR-MODS)是影响其存活率的主要危险因素^[2],其中除了心、脑损伤,CA后急性肾损伤(AKI)也是影响患者最终预后的因素^[3]。目前对于CA后AKI尚无有效治疗药物,传统中药大黄可控制、阻断和逆转炎性细胞过度活化引起的全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)^[4],但对于PR-MODS包括复苏后AKI的治疗作用鲜见报道。本研究中通过给予CA兔大黄萃取液预处理,检测血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平以及肾组织中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、白细胞介素-18(IL-18)蛋白表达,探讨大黄对CA兔心肺复苏(CPR)后肾损伤的预防作用及机制。

1 材料与方 法

1.1 实验动物及分组处理:24只健康雄性日本大耳白兔,由湖北中医药高等专科学校实验动物中心提供,合格证号:SCXK(鄂)2014-0017。按随机数字表法分为假手术组、复苏模型组和大黄预处理组,每组8只。大黄预处理组于制模前灌胃大黄萃取液(上海问生生物科技公司提供)5 mL·kg⁻¹·d⁻¹,假手术组、复苏模型组则灌胃生理盐水10 mL/d,均连续干预7 d。

1.2 CA-CPR 模型制备:经耳缘静脉注射3%戊巴比妥1 mL/kg麻醉动物,仰卧位固定,颈部及腹股沟处备皮;在颈部正中切开皮肤约4~6 cm,行气管插管,接HX-200小动物呼吸机(吸入氧浓度0.60、呼吸频率30次/min、潮气量15~20 mL/kg);分离左侧股动脉并留置动脉导管,20~25 U/kg肝素冲管,接有创血压监测管及压力转换器与BL-420S生物机能实验系统相连接,显示动脉波形,记录收缩压(SAP)和舒张压(DAP);当血压、呼吸频率、心率平稳后观察记录30 min(麻醉剂充分代谢),针刺心底和心尖部,用50 V交流电刺激诱发心室纤颤(室颤),并于胸骨正中行胸外心脏按压,按压频率约160次/min,按压深度为胸廓前后径1/3(约2.5~3.5 cm),同时快速静脉推注肾上腺素0.02 mg/kg(视情况每3~5 min给药1次,可重复2~3次),连续监测并记录心率、颈动脉血压、心电图,至自主循环

恢复(ROSC)或复苏15 min,无效者停止复苏。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法:复苏模型组和大黄预处理组于复苏成功后2 h用放血法处死动物,假手术组于麻醉后直接处死,取下腔静脉血和肾脏组织备检。

1.3.1 血清 BUN、Cr 水平测定:用全自动生化分析仪检测血清 BUN、Cr 水平。

1.3.2 肾组织 NGAL、IL-18 表达测定:用免疫组化法检测。切片以1% H₂O₂灭活内源性过氧化物酶,滴加正常山羊血清封闭液室温下孵育30 min,滴加1:100稀释的一抗即鼠抗兔NGAL、IL-18多克隆抗体,4℃过夜,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤;滴加生物素标记的二抗(一抗、二抗均购自北京中山生物技术有限公司)37℃孵育30 min。PBS洗涤,辣根过氧化物酶(HRP)标记的链酶卵白素37℃孵育30 min,PBS洗涤后,滴加3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色。于光镜下观察,约5 min后可见阳性表达区域呈棕黄色,以蒸馏水终止反应。将切片脱水透明、封片。光镜下观察呈棕黄色为阳性表达区域。由同一人对每张切片选取9个阳性表达明显的视野,使用Leica Qwin图像分析软件分别测量每个视野中NGAL、IL-18阳性面积,取平均值。

1.4 统计学分析:用SPSS 13.0软件处理数据,所有数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 BUN、Cr 水平(表 1):复苏模型组和大黄预处理组血清 BUN、Cr 水平均明显高于假手术组(均 $P < 0.05$);而大黄预处理组血清 BUN、Cr 水平较复苏模型组明显降低(均 $P < 0.05$)。

表 1 大黄萃取液对心搏骤停(CA)兔心肺复苏(CPR)后血清 BUN、Cr 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	BUN (mmol/L)	Cr (μmol/L)
假手术组	8	7.03 ± 2.23	66.39 ± 5.47
复苏模型组	8	15.53 ± 3.90 ^a	137.20 ± 12.23 ^a
大黄预处理组	8	10.51 ± 3.16 ^{ab}	86.80 ± 7.67 ^{ab}

注: BUN 为尿素氮, Cr 为肌酐; 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与复苏模型组比较, ^b $P < 0.05$

2.2 肾组织 NGAL、IL-18 表达 (图 1~2; 表 2): 免疫组化染色显示, 肾组织 NGAL 表达主要存在于肾小球, 肾小管细胞胞质中可见少量表达; IL-18 除存在于肾小球, 肾小管细胞胞质中也可见较强表达。复苏模型组和大黄预处理组肾组织 NGAL、IL-18 阳性表达面积较假手术组明显增加 (均 $P < 0.05$); 而大黄预处理组肾组织 NGAL、IL-18 阳性表达面积较复苏模型组明显减小 (均 $P < 0.05$)。

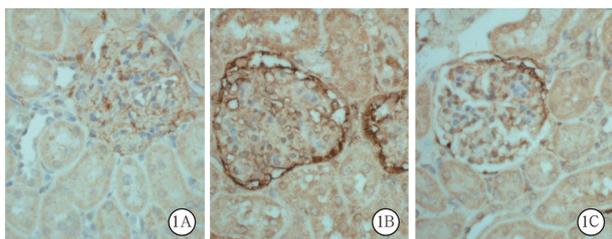


图 1 光镜下观察各组心搏骤停(CA)兔心肺复苏(CPR)后肾组织中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)表达 棕黄色染色为阳性表达。假手术组(A)肾小球可见少量 NGAL 阳性表达;复苏模型组(B)肾小球可见大量 NGAL 阳性表达, 尤其沿肾小囊呈带状强表达;大黄预处理组(C)肾小球可见中量 NGAL 阳性表达, 肾小囊处表达较复苏模型组明显减少 免疫组化染色 高倍放大

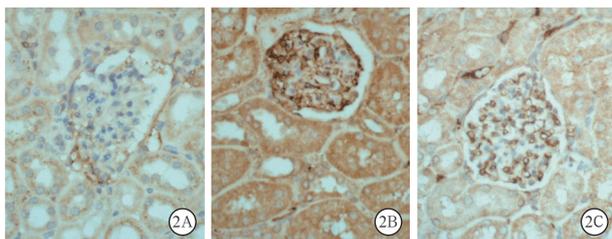


图 2 光镜下观察各组心搏骤停(CA)兔心肺复苏(CPR)后肾组织白细胞介素-18(IL-18)表达 棕黄色染色为阳性表达。假手术组(A)肾小球及肾小管细胞胞质内可见细小颗粒状 IL-18 阳性表达;复苏模型组(B)肾小球及肾小管细胞胞质内可见大片状 IL-18 阳性表达;大黄预处理组(C)肾小球及肾小管细胞胞质内可见大颗粒状 IL-18 阳性表达, 较复苏模型组明显减少 免疫组化染色 高倍放大

表 2 大黄萃取液对心搏骤停(CA)兔心肺复苏(CPR)后肾组织 NGAL、IL-18 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	NGAL (μm^2)	IL-18 (μm^2)
假手术组	8	98.93 ± 7.83	77.06 ± 6.47
复苏模型组	8	208.26 ± 7.58 ^a	256.48 ± 4.64 ^a
大黄预处理组	8	136.74 ± 5.33 ^{ab}	113.22 ± 6.98 ^{ab}

注: NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, IL-18 为白细胞介素-18; 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与复苏模型组比较, ^b $P < 0.05$

3 讨论

随着急救技术的发展, CA 患者 ROSC 率明显提高, 但最终出院率仍较低^[1], PR-MODS 包括复苏后 AKI 是导致患者预后不佳的主要原因, 其发生与缺血缺氧造成的组织损伤及 ROSC 后再灌注损伤

有关, 全身炎症反应引起的免疫和凝血系统激活是其重要机制^[5]; 另外, 氧自由基介导的脂质过氧化损伤和细胞能量代谢障碍在复苏后肾小管上皮细胞损伤中起重要作用^[6]。研究表明, 大黄能明显降低 SIRS 患者内毒素及炎性介质水平^[7], 可以阻断核转录因子 κB /低氧诱导因子 -1α /环氧化酶 -2 (NF- κB /HIF- 1α /COX-2) 信号通路, 从而发挥抗炎作用^[8], 对炎症反应引起的 SIRS、MODS 有较好的器官保护作用^[4], 但对 CPR 后 AKI 的预防作用目前尚不清楚。

NGAL 是一种由中性粒细胞和某些上皮细胞如肾小管所表达的微量蛋白, 在缺血或中毒性肾损伤后肾脏 NGAL 转录及蛋白表达均显著升高, 肾损伤后尿液中 NGAL 水平也有明显升高, 检测 NGAL 水平可以预测 AKI 的发生发展^[9]。IL-18 在 AKI 进展期发挥着明显的促炎作用, 可促使 AKI 进一步恶化, 其预测 AKI 发展为重度的敏感度为 54%, 特异度为 82%^[10]。

本研究显示, 复苏模型组和大黄预处理组血清 BUN、Cr 水平以及肾组织中 NGAL、IL-18 表达均较假手术组明显增高, 提示 CA 复苏后出现急性肾功能不全, 与王学斌等^[6]研究结果一致。大黄预处理组血清 BUN、Cr 水平以及肾组织中 NGAL、IL-18 表达较复苏模型组明显减少, 提示大黄萃取液可减轻 CPR 后 AKI, 具有肾保护作用。

综上, PR-MODS 是影响 CA 患者存活率的主要危险因素, 而减轻和防治 PR-MODS 可提高患者存活率、降低致残率, 是当前急救医学的研究热点之一。传统中药大黄具有较强的抑制炎性细胞激活和抗自由基的作用, 本研究结果显示, 其对复苏后 AKI 具有肾脏保护作用, 可能与抑制 IL-18 等促炎因子表达有关, 但详细机制仍不清楚, 大黄发挥作用的具体成分及更深入机制仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 中国研究型医院学会心肺复苏专业委员会. 2016 中国心肺复苏专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (12): 1059-1079. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.002. Cardiopulmonary Resuscitation Specialized Committee of Chinese Research Hospital Association. 2016 National consensus on cardiopulmonary resuscitation in China [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (12): 1059-1079. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.002.
- [2] Cour M, Loufouat J, Paillard M, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition to prevent the post-cardiac arrest syndrome: a pre-clinical study [J]. Eur Heart J, 2011, 32 (2): 226-235. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq112.
- [3] Sandroni C, Dell'anna AM, Tujjar O, et al. Acute kidney injury after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of clinical

- studies [J]. *Minerva Anestesiol*, 2016, 82 (9): 989-999.
- [4] 陈德昌, 杨兴易, 景炳文, 等. 大黄对多器官功能障碍综合征治疗作用的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9 (1): 6-8. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2002.01.004.
Chen DC, Yang XY, Jing BW, et al. Clinical studies of the therapeutic effects of rhubarb on multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2002, 9 (1): 6-8. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2002.01.004.
- [5] Mårtensson J, Bellomo R. Sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Crit Care Clin*, 2015, 31 (4): 649-660. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.06.003.
- [6] 王学斌, 杨兴易, 林兆奋, 等. 心肺复苏后大鼠肾脏损伤的实验研究 [J]. *中国急救医学*, 2006, 26 (6): 434-436. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2006.06.013.
Wang XB, Yang XY, Lin ZF, et al. Experimental study on mechanism of kidney injury after cardiopulmonary resuscitation in rats [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2006, 26 (6): 434-436. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2006.06.013.
- [7] 王幼黎, 路树强, 高举, 等. 肠道去污在全身炎症反应综合征患者炎症反应调节中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 484-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.013.
Wang YL, Lu SQ, Gao J, et al. Effect of selective gut decontamination in regulation of inflammatory reaction in patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (6): 484-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.013.
- [8] 祁蕾, 苑博, 傅强. 缺氧/再复氧与脂多糖激活肠上皮细胞核转录因子- κ B 和低氧诱导因子-1 α 信号通路以及大黄素对其的干预作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (6): 409-414. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.009.
Qi L, Yuan B, Fu Q. Hypoxia/reoxygenation and lipopolysaccharide induced nuclear factor- κ B and hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathways in intestinal epithelial cell injury and the interventional effect of emodin [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (6): 409-414. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.009.
- [9] 王霞, 王金泉. 急性肾损伤生物标记物的作用机制及潜在治疗意义 [J]. *医学研究生学报*, 2015, 28 (3): 318-322. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2015.03.023.
Wang X, Wang JQ. Biomarkers of acute kidney injury: Pathogenic mechanism and potential therapeutic significance [J]. *J Med Postgra*, 2015, 28 (3): 318-322. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2015.03.023.
- [10] Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22 (9): 1748-1757. DOI: 10.1681/ASN.2010121302.
- (收稿日期: 2017-04-28)

• 科研新闻速递 •

施救者的性别对实施 CPR 效果的影响：一项前瞻性随机模拟研究

施救者的性别对心肺复苏 (CPR) 效果的影响鲜为人知, 这可能会对将来的教学方向产生重大影响。为此, 有研究人员进行了一项前瞻性随机模拟研究, 旨在比较女性与男性施救人员在 CPR 过程中具体操作能力和领导能力的差异。该研究在瑞士巴塞尔大学医院医疗重症加强治疗病房 (ICU) 的高保真病人模拟中心完成。参与的志愿者为 216 名医学院学生 (女性 108 名, 男性 108 名)。研究人员分别对参与者的团队水平和个人水平进行分析。该研究的主要评价指标为心搏骤停 (CA) 后第一个 180 s 内团队的动手时间。结果显示: 女性团队的动手时间短于男性团队 ($s: 87 \pm 41$ 比 109 ± 33 , $P=0.037$), 且启动胸部按压的时间也较男性有所延迟 ($s: 109 \pm 77$ 比 70 ± 56 , $P=0.038$)。此外, 女性团队在不同领域的领导力和主动进行 CPR 措施的能力均较男性团队稍差。在个人层面上 (只在男女混合团队进行评估), 女性施救者 CPR 过程中指挥性的指令较少 (3 ± 2 比 5 ± 3 , $P=0.027$)。研究人员据此得出结论: 施救者的性别对实施 CPR 的效果有影响, 女性施救人员稍逊于男性, 研究者认为这可能与女性较少主动进行 CPR 相关操作和指挥抢救有关, 并建议以后在对救援人员的教育中应考虑性别差异。

罗红敏, 编译自《*Crit Care Med*》, 2017, 45 (7): 1184-1191

体重波动过大会增加冠心病患者的病死率

体重波动是无心血管疾病患者死亡和冠状动脉 (冠脉) 事件的危险因素, 但目前尚不明确体重波动是否会影响冠脉疾病患者的临床结局。为此, 有研究人员对 9 509 例冠心病患者的基线体重及其体重波动进行了研究随访。主要评价指标包括所有冠脉事件 (如冠心病死亡、非致死性心肌梗死、心搏骤停复苏、血运重建或心绞痛); 其他评价指标包括所有心血管事件 (如综合冠脉事件、脑血管事件、外周血管疾病或心力衰竭)、死亡、心肌梗死或中风。结果显示: 患者体重波动每增加 1 个平均差, 其冠脉事件、心血管事件、死亡的风险就会相应增加 [冠脉事件 (2 091 例) 的风险比 (HR) = 1.04, 95% 可信区间 ($95\%CI$) = 1.01 ~ 1.07, $P=0.01$; 心血管事件 (2 727 例) 的 $HR=1.04$, $95\%CI=1.02 \sim 1.07$, $P<0.001$; 死亡 (487 例) 的 $HR=1.09$, $95\%CI=1.07 \sim 1.12$, $P<0.001$]。与体重波动较小的前 1/5 患者相比, 体重波动较大的前 1/5 患者冠心病风险增高 64%, 心血管事件风险增高 85%, 死亡风险增高 124%, 心肌梗死风险增高 117%, 中风风险增高 136%。研究人员据此得出结论: 在冠心病患者中, 体重波动大与高病死率相关, 其心血管事件发生率也高于传统心血管危险因素。

罗红敏, 编译自《*N Engl J Med*》, 2017, 376 (14): 1332-1340