

左旋肉碱监测及防治蒽环类抗生素心脏毒性作用

周 翊 吴敏媛

首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心(北京 100045)

摘要: 目的 分析急性淋巴细胞白血病患者血浆游离肉碱浓度的变化与蒽环类药物的关系,同时探讨补充左旋肉碱改善蒽环类药物心脏毒性的疗效。方法 急性淋巴细胞白血病缓解期 42 例患儿,根据入院时化疗是否含有蒽环类药物分为非蒽环类化疗组(1 组)及蒽环类化疗组,后者又分为蒽环类化疗未补充肉碱组(2 组)及蒽环类化疗补充肉碱组(3 组)。每组 14 例。所有患儿均在化疗后第 3 天接受常规支持治疗或左旋肉碱治疗,疗程共 10 d。监测 3 组患儿用药前、中、后的血浆游离肉碱浓度及心肌酶、超声心动图、心电图各项指标。另将 1 组及 3 组患儿合并后按照蒽环类药物累积量分为蒽环类药物低累积量组(组 < 150 mg/m²)及高累积量组(组 ≥ 150 mg/m²),分别比较各项监测指标。结果 1 组患儿左旋肉碱浓度及心电图异常率较 3 组患儿低,差异有统计学意义。2 组与 3 组所有指标差异无统计学意义。I 组肉碱浓度明显高于 2 组,心电图异常率亦较 2 组增高,差异有统计学意义。结论 使用蒽环类抗生素短期内可能使左旋肉碱浓度代偿性增高,同时左旋肉碱浓度与蒽环类药物累积量呈负相关,监测其下降程度可以比超声心动图更早反映患儿出现慢性心肌损害的可能性。

[临床儿科杂志,2009,27(1):79-83]

关键词: 左旋肉碱; 蒽环类抗生素; 心脏毒性; 累积量

中图分类号: R725 **文献标识码:** B **文章编号:** 1000-3606(2009)01-0079-05

Monitoring L-carnitine to reduce cardiac toxicity of anthracyclines ZHOU Xuan, WU Min-yuan (Hematology Center, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

Key words: L-carnitine; anthracycline; cardiac toxicity; accumulative dosage

蒽环类抗生素作为一种细胞毒性药物已被广泛用于治疗儿童实体瘤及血液系统恶性疾病^[1,2]。使儿童癌症的长期生存率达到了 75% 以上。但是蒽环类抗生素可以通过抑制心脏的脂肪酸代谢影响心肌能量代谢而导致心脏毒性,这使其使用受到限制^[3]。由于儿童患者在癌症治愈后可能存活数十年,这类不良反应的防治就显得更为重要^[4]。

超声心动图、心电图等检查方法已经被广泛应用于监测蒽环类药物的心肌损害,而各种更敏感的血清学指标对于改善患者的远期存活有着更重要的意义。左旋肉碱是基本的细胞成分^[5,6],在线粒体长链脂肪酸 β 氧化中的作用是最根本的作用^[7]。很多研究已经证实,随着蒽环类药物剂量的增加,血清肉碱水平下降,而补充肉碱可以有效改善心肌病。

我们对 3 组共 42 例患儿前瞻性地进行了化疗药物前、中、后血浆游离肉碱浓度的测定及其他心脏损害指标的监测,并对其中 1 组患儿外源性补

肉碱,探讨肉碱浓度与蒽环类药物心脏毒性之间的关系和外源性补充肉碱对于改善蒽环类抗生素导致的心脏损害的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为 2004 年 11 月-2005 年 12 月北京儿童医院化疗的急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿。

1.1.1 入选标准 同时符合以下 4 个标准:① 于本院首诊并接受正规化疗方案治疗的 ALL 标危或中危患儿;② 已获得完全缓解;③ 接受化疗时间为 6 个月~1 年;④ 此次入院化疗方案为 CAM 或 VDLD。

1.1.2 排除标准 入选患儿在化疗过程中出现严重合并症或无法完成全部监测。

1.1.3 分组 入选患儿中使用 CAM 方案化疗者进入 1 组,使用 VDLD 方案者随机进入 2 组或 3 组。1 组及 3 组患儿化疗时接受常规支持治疗,2 组患

通信作者:周翊 电子信箱:xuanzhou2006@yahoo.com.cn

儿接受外源性左旋肉碱治疗。入选病例共 51 例, 部分病例未完成全部监测, 最终进行统计学分析的病例为 42 例, 每组 14 例。1 组与 3 组入组患儿的性别 ($P = 1.000$)、年龄 ($t = 0.118$, $P = 0.907$) 间差异无统计学意义, 两组间具均衡性。2 组与 3 组入组患儿的性别 ($P = 0.054$)、年龄 ($t = -0.207$, $P = 0.791$) 间差异无统计学意义(表 1)。

1.1.4 按蒽环类药物累积量分组 为分析左旋肉碱浓度与蒽环类药物累积量之间的关系, 将 1 组及 3 组患儿合并, 按照既往蒽环类药物使用的累积量重新分组为 Ⅰ组(蒽环类药物低累积量组)及 Ⅱ组(蒽环类药物高累积量组), 每组 14 例。Ⅰ组与 Ⅱ组入组患儿的性别 ($P = 0.648$)、年龄 ($t = -1.043$, $P = 0.306$) 间差异无统计学意义, 两组间均衡(表 1)。

表 1 各组基本情况

分组	n	男:女	平均年龄(岁)	使用蒽环类	补充左旋肉碱	蒽环类药物累积量(mg/m ²)
1组	14	11:3	6.12±2.34	否	否	182
2组	14	5:9	5.78±2.12	是	是	107
3组	14	11:3	6.01±2.46	是	否	101
Ⅰ组	14	10:4	5.60±2.32	-	-	< 150
Ⅱ组	14	12:2	6.53±2.39	-	-	≥ 150

1.2 方法

1.2.1 化疗方案 CAM 方案: 环磷酰胺 600 mg/(m²·次) × 1 次静滴, 阿糖胞苷 100 mg/(m²·d) × 7 d 静滴, 巯嘌呤 50 mg/(m²·d) × 7 d 口服; VDLD 方案: 长春新碱 1.5 mg/(m²·次) × 3 次静推, 地塞米松 6 mg/(m²·d) × 21 d 口服, 减量 9 d, 左旋门冬酰氨酶 5 000 IU/(m²·次) × 6 次肌注, 阿霉素 30 mg/(m²·次) × 2 次静滴, 分别于化疗第 1 天及第 8 天给予。

1.2.2 常规支持治疗 1 组及 3 组患儿化疗后第 3 天予三磷酸腺苷二钠(ATP) 20 mg, 辅酶 A(CoA) 100 U, 维生素 C(Vit C) 250 mg 加入 10% 葡萄糖溶液 100 ml 中静滴, 疗程共 10 d。

1.2.3 左旋肉碱补充治疗 2 组患儿在化疗后第 3 天予左旋肉碱(希腊 DEMO S.A. Pharmaceutical Industry) 80 ~ 100 mg/(kg·d) 加入 10% 葡萄糖溶液 100 ml 中静滴, 疗程共 10 d。

1.2.4 监测指标 ① 血浆游离左旋肉碱浓度: 所有患儿分别在化疗前, 化疗后第 1、2、3 天, 使用常规支持治疗或左旋肉碱补充治疗后第 1、2、3 天及第 5、10 天测定。采用紫外线分光光度仪及

左旋肉碱试剂盒(罗氏公司)测定游离左旋肉碱浓度。② 心肌酶谱: 所有患儿分别在化疗前, 化疗后第 1、2、3 天, 使用常规支持治疗或左旋肉碱补充治疗后第 1、2、3 天及第 5、10 天测定。正常值: 谷草转氨酶(GOT) 5 ~ 40 IU/L, 肌酸激酶(CK) 25 ~ 200 IU/L, 肌酸激酶同工酶(CK-MB) 0 ~ 25 IU/L, 乳酸脱氢酶(LDH) 50 ~ 240 IU/L, α-羟丁酸脱氢酶(α-HBDH) 80 ~ 220 IU/L。③ 超声心动图检查: 分别于化疗前、使用常规支持治疗或左旋肉碱补充治疗后第 10 天监测射血分数(EF), 左室短轴缩短率(FS)等容舒张期(IVRP), E 峰、A 峰流速比(E/A), E 峰、A 峰流速积分比值(EL/AI)。异常标准为 EF < 60%, FS < 25%, IVRP > 70 ms, E/A < 1, EL/AI < 1%。④ 心电图: 分别于化疗前、化疗后第 1 天、使用常规支持治疗或左旋肉碱补充治疗后第 5 天及第 10 天进行心电图检查。异常标准包括各种心律不齐及心律失常(包括心动过速或过缓)、ST-T 段改变、QT 间期延长、左室高电压。

1.3 统计学方法

计数资料组间比较采用确切概率法, 计量资料比较正态分布资料采用具有一个重复测量的两因素方差分析, 非正态分布资料采用秩和检验。采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。

2 结果

全部病例均完成治疗疗程。

2.1 1 组、2 组与 3 组各项指标比较

2.1.1 血浆游离左旋肉碱浓度 治疗后等 10 天 3 组患儿肉碱浓度较 1 组患儿增高, 两组间差异有统计学意义。各时间 2 组与 3 组间比较差异无统计学意义(表 2)。

2.1.2 心肌酶谱各项指标 除 CK 外, 3 组患儿的其余各项心肌酶指标在治疗后第 10 天均较 1 组患儿增高, 其中 GOT、CK-MB 差异有统计学意义, 但所有指标均在正常范围内。2、3 两组间患儿各项指标差异无统计学意义(表 3)。

2.1.3 心电图及超声心动图各项指标的变化 三组间超声心动图异常率差异无统计学意义。在治疗后第 1 天, 3 组患儿心电图异常率较 1 组增高, 差异有统计学意义。各时间 2 组与 3 组间心电图和超声心动图差异无统计学意义(表 4)。

2.2 Ⅰ组与 Ⅱ组各项指标比较

2.2.1 血浆游离左旋肉碱浓度 Ⅰ组患儿左旋肉

碱浓度低于 组, 在化疗后第 2 天、治疗后第 3 天及第 10 天两组间差异有统计学意义(表 2)。

2.2.2 心肌酶谱各项指标 治疗前 组所有心肌酶指标均高于 组, 差异有统计学意义, 而治疗后两组间所有指标差异均无统计学意义(表 3)。

2.2.3 心电图及超声心动图各项指标 两组间超声心动图异常率差异无统计学意义。在治疗后第 1 天, 组患儿心电图异常率低于 组, 差异有统

计学意义(表 4)。

3 讨论

蒽环类药物的心脏损害可分为急性、亚急性及慢性。急性及亚急性损伤临床表现很轻, 通常为心动过速、房室传导阻滞和一些非特异性的心电图异常^[2-5]。但是慢性毒性作用则是一个很严重的问题, 主要表现为心肌病及慢性心力衰竭, 通

表 2 各组患儿肉碱浓度的变化 [M(Q25, Q75)]

时 间	1 组	2 组	3 组	Hc 值	P	I 组	II 组	Z 值	P
用药前	10.9(7.9,14.4)	5.4(0.1,10.2)	6.5(3.7,12.6)	4.183	0.124	7.5(4.4,13.4)	10.0(6.5,13.2)	0.279	0.597
化疗后1天	14.7(0.1,16.7)	7.7(1.3,14.9)	10.4(4.6,15.1)	0.602	0.740	13.5(6.1,15.2)	8.6(0.1,16.7)	0.386	0.534
化疗后2天	1.9(0.1,8.7)	8.2(2.4,18.2)	10.1(5.3,17.2)	5.714	0.057	10.1(2.1,17.2)	2.0(0.1,8.7)	5.151	0.023
化疗后3天	4.4(0.1,10.8)	7.0(3.0,15.6)	9.0(1.5,14.1)	2.588	0.274	8.9(1.5,14.1)	4.4(0.1,12.5)	1.340	0.247
治疗后1天	13.2(6.5,15.5)	12.6(9.5,21.3)	9.0(5.8,16.2)	1.632	0.442	8.9(6.4,15.2)	13.4(6.2,17.1)	0.330	0.566
治疗后2天	7.7(4.6,15.3)	9.4(5.2,19.7)	8.8(4.5,12.8)	0.874	0.646	8.9(2.8,12.5)	7.7(5.7,15.3)	0.043	0.836
治疗后3天	3.9(0.1,10.1)	9.7(2.9,18.0)	10.8(5.5,19.4)	5.547	0.062	10.8(5.2,19.4)	5.1(0.1,10.1)	4.222	0.040
治疗后5天	5.9(0.1,15.1)	8.4(1.9,12.8)	8.9(5.7,16.4)	1.274	0.529	8.9(5.5,16.4)	6.3(0.1,14.8)	1.178	0.278
治疗后10天	2.8(0.1,12.1) ¹⁾	12.3(1.8,15.3)	13.0(10.3,16.8)	8.477	0.014	13.0(9.2,16.8)	6.0(0.1,13.2)	5.363	0.021

注: 1)与 3 组比较, P < 0.05

表 3 各组患儿心肌酶各项指标比较 (IU/L)

指标	时间	1 组	2 组	3 组	检验 统计量	P	I 组	II 组	检验 统计量	P
GOT ¹⁾	用药前	22.0(18.8,29.0)	19.0(16.5,23.5)	20.0(18.8,29.8)	1.601	0.449	19.0(17.0,24.3)	25.0(20.8,34.8)	5.214	0.022
	治疗后10天	17.5(14.0,21.3) ³⁾	23.5(16.8,26.8)	24.0(21.8,28.3)	8.720	0.013	22.5(20.0,26.5)	18.5(14.0,26.5)	2.104	0.147
CK ¹⁾	用药前	60.9(32.5,77.6)	30.5(26.5,58.5)	27.5(25.0,64.2)	4.926	0.085	27.5(25.0,61.8)	61.4(39.9,79.8)	5.097	0.024
	治疗后10天	30.0(25.0,42.0) ³⁾	25.0(25.0,36.8)	25.0(25.0,27.1)	7.691	0.021	25.0(25.0,33.4)	27.0(25.0,42.0)	2.029	0.154
CK-MB ¹⁾	用药前	11.2(9.0,12.7)	10.1(8.8,12.0)	9.3(7.6,13.7)	0.596	0.742	8.2(7.2,13.7)	11.3(9.8,12.8)	2.413	0.120
	治疗后10天	6.8(5.8,8.8) ³⁾	11.3(9.0,12.7)	9.7(8.2,13.1)	9.168	0.010	9.7(8.0,13.3)	7.3(5.8,8.8)	6.160	0.013
LDH ²⁾	用药前	204.86 ± 40.32	153.36 ± 32.3	179.29 ± 29.62	2.162	0.129	172.79 ± 25.99	211.36 ± 37.13	3.184	0.004
	治疗后10天	158.64 ± 50.36	198.14 ± 48.69	184.43 ± 37.62	2.672	0.082	187.21 ± 48.56	155.86 ± 37.70	1.908	0.067
HBDH ²⁾	用药前	158.16 ± 33.79	120.36 ± 23.44	133.14 ± 26.04	2.867	0.069	133.16 ± 27.94	158.14 ± 32.37	2.139	0.042
	治疗后10天	119.64 ± 39.03	153.58 ± 43.88	133.52 ± 48.47	2.007	0.139	135.74 ± 54.37	117.58 ± 29.87	1.174	0.251

注: 1)偏态分布, 描述指标为 M(Q25, Q75), 1-3 组比较检验统计量为 Hc 值, I-II 组比较检验统计量为 Z 值; 2)正态分布, 描述指标为 ($\bar{x} \pm s$), 1~3 组比较检验统计量为 F 值, I-II 组比较检验统计量为 t 值; 3)与 3 组比较 P 均 < 0.05

表 4 各组患儿治疗前后超声心动图及心电图异常分布 [n(%)]

分组	n	超声心动图		心电图			
		用药前	治疗后10 d	用药前	化疗后1 d	化疗后1 d	化疗后10 d
1 组	14	1(7.1)	3(21.4)	12(85.7)	10(71.4)	6(42.9)	13(92.9)
2 组	14	3(21.4)	1(7.1)	12(85.7)	13(92.9)	14(100.0)	14(100.0)
3 组	14	1(7.1)	2(14.3)	13(92.9)	11(78.6)	14(100.0) ¹⁾	13(92.9)
P ²⁾		0.591	0.856	1.000	0.483	0.000	1.000
I 组	14	0(0.0)	2(14.3)	14(100.0)	11(78.6)	14(100.0)	14(100.0)
II 组	14	2(14.3)	3(21.4)	11(78.6)	10(71.4)	6(42.9)	12(85.7)
P ²⁾		0.481	1.000	0.222	1.000	0.002	0.481

注: 1)与 1 组比较 P < 0.01; 2)用确切概率法

常发生于儿童，为剂量依赖性且多不可逆，在累积量达到 550 mg/m² 时发生率可达 7%^[5]。

有多种方法可以监测蒽环类药物的心脏毒性作用。心电图及心肌酶谱测定对急性心肌损伤意义较大。本组结果提示 3 组患儿在使用蒽环类药物化疗后心肌酶水平及心电图异常率均较 1 组患儿增高，但蒽环类累积量高的 2 组患儿心电图异常率并未增高。说明心电图的异常与蒽环类药物累积量关系不大，而与急性心肌毒性反应关系更密切。

文献报道，超声心动图和心脏内膜活检术被认为是蒽环类药物引起慢性心脏毒性较敏感的指标^[5]。但本组结果显示，各组患儿间超声心动图异常率的差异均无统计学意义。可能由于不同操作者间的差异及超声心动图的各项指标虽有变化但因未达到异常标准故未计算在内，最终影响统计结果。说明超声心动监测心脏毒性的敏感性及准确性欠佳。而心脏内膜活检虽然可以较为客观准确地反映心脏情况，但由于是创伤性手术，因此无法作为常规监测方法。

血清生化监测指标由于其敏感性、准确性及操作方便越来越受到关注，其中左旋肉碱作为心肌细胞能量代谢中的重要因素也越来越受到重视。左旋肉碱在体内作为一种载体以乙酰基左旋肉碱的形式将长链脂肪酸从细胞线粒体膜外转移到膜内，于线粒体基质内进行 β 氧化，从而产生能量^[6]。整个过程由肉碱酰基转移酶 和 两种同功酶催化完成^[3]。当人体受到蒽环类抗生素影响时，心肌的氧化磷酸化功能下调，心肌细胞肉碱合成能力受损^[7]，同时还抑制线粒体内外膜的肉碱酰基转移酶 及 的活性影响脂肪酸的氧化反应，最终影响能量代谢^[3]。由此说明血浆肉碱浓度与心功能异常有关^[1,8]。

动物实验研究显示，阿霉素治疗 2 周后的小鼠血浆游离左旋肉碱的水平明显增高^[9]。本组结果显示 3 组患儿的肉碱浓度在化疗后比 1 组高，差异具有统计学意义，与文献报道相符。推测可能为心肌能量代谢早期受到蒽环类药物影响，对左旋肉碱需求增高，为满足心肌能量代谢需要，机体代偿性合成左旋肉碱增多。

临床研究已经确定心力衰竭的风险与蒽环类药物累积量是相关的。随着蒽环类药物剂量的不断增加，血清肉碱水平逐渐下降^[8]。Yaris 等学者分析了 15 例使用阿霉素的非何杰金淋巴瘤患者，结

果发现高剂量组 (300 mg/m²) 的肉碱浓度低于低剂量组 (180 mg/m²)^[1]。本组结果提示，累积量大的

2 组患儿左旋肉碱浓度明显低于累积量小的 1 组患儿，差异具有统计学意义，也说明左旋肉碱的浓度与蒽环类药物的累积量呈负相关。由此可以得出蒽环类药物累积量越高，左旋肉碱浓度越低，出现慢性心脏损害的可能性就越大。而此时，各组患儿超声心动异常率差别无统计学意义。所以通过监测血浆游离左旋肉碱下降程度可以比超声心动图更早反映患儿出现慢性心肌损害可能性。

研究显示补充肉碱还可以有效改善蒽环类药物诱发的心肌病^[8]。一项对 20 例使用蒽环类药物治疗的非霍奇金淋巴瘤患者的研究表明，外源性补充肉碱后可以发现血浆肉碱浓度增高，足够量的游离肉碱使蓄积的乙酰辅酶 A 能进入线粒体内，使心肌细胞内能量代谢得以恢复；同时左旋肉碱通过调节丙酮酸氧化间接使心肌受损减轻^[10]。以上都说明对于使用蒽环类药物治疗的患者补充左旋肉碱可以减少药物相关的心脏毒性。然而在本结果中，2 组患儿虽外源性补充肉碱，但与 3 组患儿所有监测指标的差异均无统计学意义。此结果可能与样本数量、补充剂量及补充时间长短有关。其中补充时间长短可能是更具决定性的因素。

综上所述，蒽环类药物早期可以使血浆游离左旋肉碱浓度代偿性增高，同时血浆游离左旋肉碱浓度与蒽环类药物累积量呈负相关，监测其下降程度可以比超声心动图更早反映患者出现慢性心脏毒性改变的可能性。但是如何外源性补充左旋肉碱以达到有效防治蒽环类药物诱发的心肌毒性作用还需要进一步研究。

参考文献：

- [1] Bryant J, Picot JL, Baxter L. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(13):1959-1966.
- [2] Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, et al. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: the critical role of cellular energetics [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41(3):389-405.
- [3] Yoon HR, Hong YM, Boriack RL, et al. Effect of L-carnitine supplementation on cardiac carnitine palmitoyltransferase activities and plasma carnitine concentrations in adriamycin-treated rats [J]. *Pediatric Res*, 2003, 53(5): 788-792.

- [4] Bryant J, Picot J, Levitt G, *et al.* Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review [J]. *Health Technol Assess*, 2007,11(27):1-84.
- [5] Iarussi D, Indolfi P, Casale F, *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management [J]. *Pediatr Drugs*, 2005, 7 (2):67-76.
- [6] 王哲海, 孔莉, 宋恕平. 阿霉素心脏毒性防治研究进展 [J]. *临床荟萃*, 2001,16(22):1047-1049.
- [7] 王咏梅, 殷仁富, 吴宗贵. 左旋肉碱治疗急性病毒性心肌炎的临床疗效分析 [J]. *中国综合临床*, 2004,20(6): 488-489.
- [8] Delaney CE, Hopkins SP, Addison CL. Supplementation with L-carnitine does not reduce the efficacy of epirubicin treatment in breast cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2007, 252(2):195-207.
- [9] 汪学荣, 王光慈, 阚建全. 左旋肉碱的营养作用及其应用 [J]. *信息报导*, 2002,9:45-47.
- [10] 袁兆新, 李金成, 孙连坤. 左旋肉碱在心肌缺血-再灌注损伤中的疗效分析 [J]. *中国医药研究*, 2004,2(6):24-25.
- (收稿日期:2008-05-20)

(上接第 57 页)

- [5] Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, *et al.* Normal ECG standards for infants and children [J]. *Pediatr Cardiol*, 1979, (80): 123-131.
- [6] Macfarlane PW, Coleman EN, Pomphrey EO, *et al.* Normal limits of the high-fidelity pediatric ECG. Preliminary observations [J]. *J Electrocardiol*, 1989,22 (Suppl):162-168.
- [7] Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, *et al.* New normal limits for the paediatric electrocardiogram [J]. *Eur Heart J*, 2001,22(8):702-711.
- [8] 张格云, 于青, 陈爱芳, 等. 小儿心电图向量图正常值统计分析 [J]. *中国医院统计*, 2001,8(1):36-37.
- [9] 谢振武, 王成, 李茗香, 等. 中国人不同年龄和性别正常人心电图QRS波 [J]. *湖南医科大学学报*, 2000,25(1): 58-62.
- [10] Strong WB, Downs TD, Liebman J, *et al.* The normal adolescent electrocardiogram [J]. *Am Heart J*, 1972,83 (1):115-128.
- [11] Walker CH, Rose RL. Importance of age, sex and body habitus in the diagnosis of left ventricular hypertrophy from the precordial electrocardiogram in childhood and adolescence [J]. *Pediatrics*, 1961,28:705-711.
- (收稿日期:2007-10-31)