

# 减重手术治疗伴肥胖 2 型糖尿病作用机制的研究进展

颜 勇 李旭忠 王时光 周联明 瞿 军 周 舟 胡 承 张学利

**摘 要** 减重手术是治疗伴肥胖 2 型糖尿病的有效方法,但其机制仍未完全明确。除了胃限容及肠短路引起的摄食减少及吸收不良外,尚发现胃肠激素、脂肪因子、炎性介质、胆汁酸、肠道菌群和肠道糖异生等机制也可能在术后改善代谢中发挥作用。因此,阐明减重手术缓解 2 型糖尿病的作用机制,有望为术式改进及新治疗方法的开发提供理论依据。

**关键词** 减重手术 糖尿病 2 型 肥胖 机制

**中图分类号** R656

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.02.043

随着经济社会的发展,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)已成为日益严重的公共健康问题。最初用于治疗肥胖的减重手术(bariatric surgery)被证实不仅能显著减轻体重,还能恢复胰岛  $\beta$  细胞功能及胰岛素敏感度、维持血糖稳态、改善血脂异常、降低糖尿病相关的并发症发生率和病死率,被认为是治疗伴肥胖 T2DM 的有效方法<sup>[1]</sup>。2009 年美国糖尿病协会把手术治疗伴肥胖 T2DM 纳入了 T2DM 治疗指南中。尽管国际上减重手术已广泛用于治疗 T2DM,但迄今为止其缓解 T2DM 的机制未完全明确。既往其机制研究主要集中在胃肠激素改变方面,并提出了前肠假说及后肠假说理论。近年人们不断地发现参与影响机体代谢的因素,包括脂肪因子、炎性介质、胆汁酸、肠道菌群、肠道糖异生等,本文拟对上述机制进行简要综述。

## 一、减重手术

减重手术起始于 20 世纪 60 年代的小肠绕道手术,经历近半个世纪的演变与发展,目前常应用的术式包括 Roux-en-Y 胃旁路术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)、袖状胃切除术(sleeve gastrectomy, SG)、可调式胃束带术(adjustable gastric banding, AGB)等<sup>[2]</sup>。RYGB 目前应用最多,其方式是将胃底横断,近端建立 1 个约 25ml 的小胃囊,在距 Treitz 韧带下约 75cm 处切断空肠,远端空肠与小胃囊行胃空

肠吻合,近端空肠于胃空肠吻合口远端约 150cm 处行空肠空肠吻合,使食糜绕过胃下部、十二指肠、近端空肠,与胆汁在下端空肠汇合。RYGB 的减重及抗糖尿病效果可靠,被认为是减重手术的标准术式。SG 是切除胃大弯侧约 80% 胃体及全部胃底,将胃缩小成肠管样,其操作相对简单,减重及治疗 T2DM 效果理想,成为近年来发展迅速的术式。AGB 是在胃上端放置并固定一大小可调的硅胶环限制胃容量,具有操作简单、创伤小并且可逆的特点,但其治疗效果较差而逐渐应用减少。传统的观点认为,减重手术通过胃限容及小肠绕道减少了食物的摄入与消化吸收,减轻体重进而改善代谢症状,但研究表明患者代谢症状的改善远早于体重下降,且改善范畴也远超过体重下降<sup>[3]</sup>。

## 二、胃肠激素

前肠假说认为,RYGB 通过小肠绕道使食糜绕过上端小肠,减少了某些具有与肠降血糖素相反作用的激素分泌,从而发挥改善糖代谢的作用。后肠假说认为,RYGB 通过肠短路使肠内容物早期即接触下端小肠,促进回肠分泌肠降血糖素进而改善糖代谢。目前研究较多的胃肠激素包括胃饥饿素(ghrelin)、胰高血糖素样肽 1(GLP-1)、YY 肽(PYY)等。

ghrelin 又名胃生长激素释放肽,主要由胃底和十二指肠的 X/A 样细胞分泌,具有促进食欲增加进食的作用。此外,ghrelin 还有抑制胰岛素分泌、降低机体胰岛素敏感度、并通过促进生长激素释放而升高血糖的作用。Cummings 等<sup>[4]</sup>报道由 RYGB 减重的肥胖患者较饮食干预减重者血浆 ghrelin 水平明显下降,且其昼夜及进食有关的节律波动也消失,推测这是 RYGB 改善代谢的机制。但是随后有关 RYGB 后 ghrelin 水平变化的报道并不一致,有升高、也有不变的。SG 切除了大部分胃壁,多数研究均报道其术后 ghre-

基金项目:上海市卫生与计划生育委员会重点课题(201440026)

作者单位:201400 上海,南方医科大学附属奉贤区中心医院普外科(颜勇、王时光、周联明、瞿军、张学利);215000 苏州大学临床医学院(李旭忠);200233 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科、上海市糖尿病研究所(周舟、胡承)

通讯作者:张学利,教授,博士生导师,电子信箱:lejing1996@aliyun.com

lin 水平下降。Karamanakos 等<sup>[5]</sup> 在一项双育的前瞻性研究中发现,RYGB 后空腹及餐后 ghrelin 水平均无明显变化,而 SG 后明显下降。近期 Chambers 等<sup>[6]</sup> 用大鼠进行 RYGB 及 SG 实验亦发现了相似的 ghrelin 水平变化情况,而比较 SG 对 ghrelin 基因敲除和野生小鼠的代谢改善情况,却发现两类小鼠间并无差别,据此认为减重手术后 ghrelin 水平的变化与代谢改善没有关联。因此,ghrelin 作为前肠假说中的激素,是否在减重手术中具有作用存在争议。

GLP-1 是肠降血糖素中的重要激素,具有促进糖刺激的胰岛素分泌的作用。GLP-1 主要由位于回肠及结肠的内分泌 L 细胞分泌,摄入食物可促进 GLP-1 分泌。GLP-1 还可抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空、促进  $\beta$  细胞增殖、提高机体胰岛素敏感度。RYGB 通过肠短路促进了肠内容物早期与回肠接触,已有大量研究报道术后患者血浆 GLP-1 水平明显升高。而 SG 虽然没有肠短路,但研究发现其可提高胃肠转运速度,促进 GLP-1 分泌。在大鼠手术模型中,RYGB 和 SG 均能明显增加餐后血浆 GLP-1 水平,并改善糖耐量,提高胰岛素敏感度,而使用 GLP-1 受体拮抗剂则能减弱术后代谢改善程度<sup>[7]</sup>。Salehi 等<sup>[8]</sup> 在临床研究中亦发现,RYGB 能通过促进餐后 GLP-1 分泌改善血糖水平,且这种作用可被 GLP-1 受体拮抗剂减弱。然而,近期 Wilson-Perez 等<sup>[9]</sup> 分别用 GLP-1 受体基因敲除和野生小鼠进行 SG 实验,发现术后两者代谢改善情况并无差别。Ye 等<sup>[10]</sup> 的研究亦发现 RYGB 对肥胖的 GLP-1 受体基因敲除小鼠也有相同的减重效果。因此,虽然 GLP-1 被认为是后肠假说中的主要激素,但其在减重手术中的作用可能有限。

PYY 亦由肠道内分泌 L 细胞分泌,也是后肠假说中的重要激素。PYY 能抑制胃肠蠕动、增加饱腹感、减少摄食,还能促进能量消耗,提高机体胰岛素敏感度。Peterli 等<sup>[11]</sup> 报道的临床随机对照研究发现,RYGB 和 SG 改善肥胖患者代谢症状的同时,餐后 PYY 水平也明显升高,推测其可能参与改善代谢。然而,Ye 等给行 RYGB 的大鼠应用 PYY 的 Y2 受体阻滞剂,发现其术后代谢改善程度并无受到影响,表明 PYY 在减重手术中的作用也可能有限。

### 三、脂肪因子

瘦素是由脂肪组织分泌的蛋白质激素,可作用于中枢神经系统而抑制摄食、促进能量消耗、减轻体重。肥胖患者瘦素水平代偿性升高,但瘦素敏感度却下降,导致瘦素不能正常发挥其生理功能。有研究

表明病态肥胖患者行 RYGB 或 SG 后,代谢症状明显改善,而其血浆瘦素水平下降,据此推测术后机体瘦素敏感度提高可能在代谢改善中起作用<sup>[12]</sup>。然而,Stefater 等<sup>[13]</sup> 报道,肥胖大鼠行 SG 后血浆瘦素水平明显下降,而其瘦素敏感度并无增加。此外,大量研究表明 RYGB 及 SG 对瘦素受体缺失的 Zucker 肥胖糖尿病大鼠亦有明显的代谢改善作用,故瘦素可能不是手术缓解 T2DM 的重要机制。

脂联素是由脂肪组织分泌的胶原蛋白激素,具有提高机体胰岛素敏感度的作用。研究表明肥胖或 T2DM 患者血浆脂联素水平明显下降,且其与胰岛素抵抗相关。Chen 等<sup>[14]</sup> 报道肥胖患者行 RYGB 后,网膜脂肪组织脂联素基因表达水平及血浆脂联素水平均较未手术者明显升高,且胰岛素敏感度明显改善。Palikhe 等<sup>[15]</sup> 报道肥胖 T2DM 患者行 SG 后代谢症状改善,同时血浆脂联素水平也明显升高。然而,研究表明血浆脂联素水平与身体质量指数(BMI)呈负相关,脂肪质量减少可促进脂联素的分泌,而通过药物减重亦可升高脂联素水平。近期 Malin 等<sup>[16]</sup> 亦报道减重手术后糖尿病症状未缓解患者其脂肪质量下降减少,并且脂联素水平升高程度减弱。综上所述,减重手术后脂联素水平升高可能在代谢改善中具有作用,然而其升高是否仅仅因为脂肪质量减少尚需进一步研究。

### 四、炎性介质

炎性反应在胰岛素抵抗及 T2DM 发病机制中具有重要作用。肥胖常伴随着全身低度的慢性炎症反应,导致血糖升高及胰岛素抵抗。研究表明,肥胖及 T2DM 患者血浆中肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP) 和白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 等炎性介质升高,这些炎性介质可降低肝脏、骨骼肌、脂肪组织等对葡萄糖的利用及对胰岛素的敏感度,促进胰岛素抵抗<sup>[17]</sup>。大鼠手术模型表明,十二指肠空肠绕道可明显降低血浆 CRP 水平,并且显著降低肝脏及脂肪组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  基因表达,增强胰岛素敏感度<sup>[18]</sup>。Illan-Gomez 等<sup>[19]</sup> 报道,病态肥胖患者行 RYGB 后伴随着 BMI 下降的同时,IL-6 及 CRP 水平显著下降,胰岛素敏感度提高。近期 Mallipedhi 等<sup>[20]</sup> 观察了 SG 对肥胖 T2DM 患者血浆炎性因子的影响,亦发现术后 IL-6 及 CRP 水平明显下降。然而,有研究认为减重手术通过减轻肥胖而改善机体炎症反应,故减重手术后机体炎症介质水平的下降,是由于手术的直接作用还是

术后体重下降的间接作用尚需研究。

### 五、胆汁酸

近年来,胆汁酸作为信号分子参与调控机体糖脂及能量代谢的作用备受关注。胆汁酸不仅可通过激活法尼醇 X 受体(FXR)改善机体糖脂代谢,还可激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体(TGR5)促进肠道 L 细胞分泌 GLP-1 改善糖尿病症状,并促进棕色脂肪组织、骨骼肌能量消耗而减轻体重<sup>[21,22]</sup>。Pournaras 等<sup>[23]</sup>将大鼠胆总管吻合于回肠,使胆汁酸绕过近端小肠,术后其血浆 GLP-1、PYY 水平明显升高,体重增长明显减弱;而将狗的胆汁引流出体外,通过胃管直接予肠道胆汁酸、食物或两者混合物刺激,发现混合组血浆 GLP-1、PYY 水平较单纯给予胆汁酸或食物升高明显,表明肠道胆汁酸亦能通过 GLP-1、PYY 影响机体代谢。近年大量文献报道 RYGB 后由于肠道重排,肠肝循环增加,导致血浆胆汁酸水平明显升高,这可能在代谢改善中具有作用<sup>[24]</sup>。研究显示 SG 后血浆胆汁酸水平也升高,可能与术后胃肠转运加快,促进肠肝循环有关<sup>[25]</sup>。近期 Ryan 等用 FXR 基因敲除小鼠进行 SG 实验表明,SG 后血浆胆汁酸水平亦升高,并且术后代谢状态的改善依赖 FXR 的存在。然而,可抑制肠肝循环并降低机体胆汁酸水平的胆汁酸螯合剂,亦可改善机体糖代谢,目前已应用于临床作为糖尿病辅助药物。因此,减重手术后胆汁酸水平变化影响机体代谢的作用机制尚需进一步研究明确。

### 六、肠道菌群

肠道菌群与机体代谢密切相关,肠道菌群的变化可能在肥胖及胰岛素抵抗等代谢异常的发生、发展中具有重要作用。研究表明肥胖患者肠道菌群中厚壁菌门与拟杆菌门的比值升高,行 RYGB 后该比值下降且变形菌门增多,这种变化与术后代谢改善明显相关。近期 Liou 等在小鼠模型中的研究显示,RYGB 后肠道菌群的变化不依赖于体重的下降及摄食的减少,而将 RYGB 组及假手术组小鼠肠道菌群分别移植给无菌小鼠后,发现接受 RYGB 组移植小鼠的体重及脂肪质量下降明显。此外,Ryan 等亦发现小鼠 SG 后肠道菌群组成发生了明显变化,且这种变化与糖代谢改善相关。综上,减重手术后肠道菌群的变化很可能在术后代谢改善中具有作用,然而目前相关的临床研究较少,尚待进一步研究明确其作用机制。

### 七、肠道糖异生

肠道糖异生功能亦可能在减重手术后的代谢改善中起作用。研究表明,肠道糖异生增强可使门静脉

中的葡萄糖浓度升高,刺激门静脉葡萄糖感受器,并通过迷走神经作用于下丘脑,通过多种途径减少摄食以及肝糖生成,提高胰岛素敏感度。Troy 等给高脂喂养的肥胖小鼠行胃旁路术后,发现小鼠肠道糖异生功能增强,摄食量下降,胰岛素敏感度改善,而在阻断门静脉神经传导的小鼠,这种代谢改善作用消失,表明肠道糖异生在调节摄食及维持血糖稳态中具有作用。此外,近期 Saeidi 等对大鼠 RYGB 模型的研究表明,术后空肠早期接触食糜可引起肠道生理功能重构,糖转运及分解功能明显增强,肠道糖处理功能的增强使其成为机体维持血糖稳态的重要器官。肠道糖代谢功能的发现为减重手术提供了新的作用机制,但目前相关临床研究较少,有待深入研究。

综上所述,RYGB 和 SG 是目前最流行的治疗伴肥胖 T2DM 的术式,然而其作用机制尚不明确。近年随着研究的深入,除了胃限容及吸收不良、胃肠激素机制外,尚发现脂肪因子、炎性介质、胆汁酸、肠道菌群、肠道糖异生等机制也在术后代谢改善中发挥作用,然而上述作用机制亦存在尚待明确之处。虽然目前一些争议尚无定论,但随着相关研究的开展,将形成严密地减重手术治疗伴肥胖 T2DM 的理论体系,并为今后改进术式及开展新治疗方法提供理论依据。

### 参考文献

- Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults[J]. *BMJ*, 2014, 349: 3961
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery Worldwide 2013[J]. *Obes Surg*, 2015, 25(10):1822-1832
- 李平,陈名道. 胃旁路术与低热量饮食减重对 2 型糖尿病患者血糖及肠促胰岛素水平的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(5):567-569
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(21):1623-1630
- Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study[J]. *Ann Surg*, 2008, 247(3):401-407
- Chambers AP, Kirchner H, Wilson-Perez HE, et al. The effects of vertical sleeve gastrectomy in rodents are ghrelin independent[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1):50-52
- Chambers AP, Jessen L, Ryan KK, et al. Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(3):950-958
- Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans[J]. *Diabetes*, 2011, 60(9):2308-2314
- Wilson-Perez HE, Chambers AP, Ryan KK, et al. Vertical sleeve gastrectomy is effective in two genetic mouse models of glucagon-like

- Peptide 1 receptor deficiency [J]. *Diabetes*, 2013, 62(7):2380 – 2385
- 10 Ye J, Hao Z, Mumphrey MB, *et al.* GLP – 1 receptor signaling is not required for reduced body weight after RYGB in rodents [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 306(5):R352 – R362
  - 11 Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, *et al.* Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux – en – Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2):234 – 241
  - 12 Woelnerhanssen B, Peterli R, Steinert RE, *et al.* Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux – en – Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy – a prospective randomized trial [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2011, 7(5):561 – 568
  - 13 Stefater MA, Perez – Tilve D, Chambers AP, *et al.* Sleeve gastrectomy induces loss of weight and fat mass in obese rats, but does not affect leptin sensitivity [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(7):2426 – 2436, 2431 – 2436
  - 14 Chen J, Spagnoli A, Torquati A. Omental gene expression of adiponectin correlates with degree of insulin sensitivity before and after gastric bypass surgery [J]. *Obes Surg*, 2012, 22(3):472 – 477
  - 15 Palikhe G, Gupta R, Behera BN, *et al.* Efficacy of laparoscopic sleeve gastrectomy and intensive medical management in obese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Obes Surg*, 2014, 24(4):529 – 535
  - 16 Malin SK, Bena J, Abood B, *et al.* Attenuated improvements in adiponectin and fat loss characterize type 2 diabetes non – remission status after bariatric surgery [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(12):1230 – 1238
  - 17 Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6):2169 – 2180
- 
- (上接第 86 页)
- 2 Brkovic E, Novak K, Puljak L, *et al.* Pain – to – hospital times, cardiovascular risk factors, and early in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11:209 – 216
  - 3 Abdelnoor M, Eritsland J, Brunborg C, *et al.* Ethnicity and acute myocardial infarction: risk profile at presentation, access to hospital management, and outcome in Norway [J]. *Vascular Health and Risk Management*, 2012, 8:505 – 515
  - 4 Madrigano J, Mittleman MA, Baccarelli A, *et al.* Temperature, myocardial infarction, and mortality: effect modification by individual – and area – level characteristics [J]. *Epidemiology*, 2013, 24: 439 – 446
  - 5 Esteban MR, Montero SM, Sánchez JJ, *et al.* Acute coronary syndrome in the young: clinical characteristics, risk factors and prognosis [J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2014, 8:61 – 67
  - 6 罗仁, 茶春喜, 梁金排, 等. 不同年龄组维吾尔族与汉族冠心病患者的危险因素与冠状动脉病变特征分析 [J]. *重庆医学*, 2014, 43: 445 – 447
  - 7 Gupta A, Wang Y, Spertus JA, *et al.* Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64:337 – 345
  - 8 Domburg RT, Hendriks JM, Kamp O, *et al.* Three life years gained after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: 25 – 30 years after a randomized controlled trial [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19: 1316 – 1323
  - 18 Hu C, Su Q, Li F, *et al.* Duodenal – Jejunal bypass improves glucose homeostasis in association with decreased proinflammatory response and activation of JNK in the liver and adipose tissue in a T2DM rat model [J]. *Obes Surg*, 2014, 24(9):1453 – 1462
  - 19 Illan – Gomez F, Gonzalez – Ortega M, Orea – Soler I, *et al.* Obesity and inflammation: change in adiponectin, C – reactive protein, tumour necrosis factor – alpha and interleukin – 6 after bariatric surgery [J]. *Obes Surg*, 2012, 22(6):950 – 955
  - 20 Mallipedhi A, Prior S L, Barry JD, *et al.* Changes in inflammatory markers after sleeve gastrectomy in patients with impaired glucose homeostasis and type 2 diabetes [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2014, 10(6):1123 – 1128
  - 21 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, *et al.* TGR5 – mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3): 167 – 177
  - 22 Watanabe M, Houten SM, Matak C, *et al.* Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation [J]. *Nature*, 2006, 439(7075):484 – 489
  - 23 Pourmaras DJ, Glicksman C, Vincent RP, *et al.* The role of bile after Roux – en – Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(8):3613 – 3619
  - 24 Sweeney TE, Morton JM. Metabolic surgery: action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(4): 727 – 740
  - 25 Myronovych A, Kirby M, Ryan KK, *et al.* Vertical sleeve gastrectomy reduces hepatic steatosis while increasing serum bile acids in a weight – loss – independent manner [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(2):390 – 400  
(收稿日期:2015 – 05 – 12)  
(修回日期:2015 – 05 – 25)
- 
- 9 O'Brien EC, Rose KM, Suchindran CM, *et al.* Temporal trends in medical therapies for ST – and non – ST elevation myocardial infarction: (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] Surveillance Study) [J]. *American Journal of Cardiology*, 2013, 111(3): 305 – 311
  - 10 Clemmensen P, Schoos MM, Lindholm MG, *et al.* Pre – hospital diagnosis and transfer of patients with acute myocardial infarction – a decade long experience from one of Europe's largest STEMI networks [J]. *Journal of Electrocardiology*, 2013, 46: 546 – 552
  - 11 Zhang QT, Hu DY, Yang JG, *et al.* Public knowledge of heart attack symptoms in Beijing residents. [J]. *Chinese Medical Journal*, 2007, 120:1587 – 1591
  - 12 Bergman BP, Mackay DF, Pell JP, *et al.* Acute myocardial infarction in Scottish military veterans: a retrospective cohort study of 57,000 veterans and 173,000 matched nonveterans [J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 179:1434 – 1441
  - 13 van Oeffelen AA, Agyemang C, Stronks K, *et al.* Prognosis after a first hospitalisation for acute myocardial infarction and congestive heart failure by country of birth [J]. *Heart*, 2014, 100:1436 – 1443
  - 14 Goel K, Pinto DS, Gibson CM, *et al.* Association of time to reperfusion with left ventricular function and heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: a systematic review [J]. *Am Heart J*, 2013, 165: 451 – 467  
(收稿日期:2015 – 04 – 16)  
(修回日期:2015 – 06 – 04)