

竞争风险模型分析缺血性脑卒中戒烟者复吸的影响因素*

侯利莎, 李吉杰, 杜旭东, 闫沛静, 朱彩蓉[△]

四川大学华西公共卫生学院 流行病学与卫生统计学系(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨住院期间戒烟的男性缺血性脑卒中患者出院后复吸的影响因素。方法 纳入 2010~2014 年入住四川大学华西医院神经内科的 155 例男性缺血性脑卒中戒烟患者进行前瞻性随访研究。采用 Kaplan-Meier 法和竞争风险法估计患者复吸的长期趋势,采用竞争风险回归模型探讨复吸的影响因素。结果 采用 Kaplan-Meier 方法计算的累积风险率高于竞争风险计算的累积风险率。考虑竞争风险的情况下,患者出院后 4 年的累积复吸率为 43.1%,并且在出院后 3 个月、6 个月和 45 个月复吸的风险相对较大。竞争风险回归模型分析结果提示:未婚者($P<0.01$)、公共场所被动吸烟者($P=0.01$)、每日吸烟数超过 20 支者($P=0.02$)出院后更可能发生复吸。结论 在有竞争风险存在的情况下,宜使用竞争风险模型进行分析。针对上述特征幸存者应给予更多的关注或干预措施;同时应加强公共场所禁烟政策的实施。

【关键词】 缺血性脑卒中 复吸 竞争风险模型

Application of Competing Risks Model in Predicting Smoking Relapse Following Ischemic Stroke HOU Li-sha, LI Ji-jie, DU Xu-dong, YAN Pei-jing, ZHU Cai-rong[△]. Department of Epidemiology and Health Statistics, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: cairong.zhu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To determine factors associated with smoking relapse in men who survived from their first stroke. **Methods** Data were collected through face to face interviews with stroke patients in the hospital, and then repeated every three months via telephone over the period from 2010 to 2014. Kaplan-Meier method and competing risk model were adopted to estimate and predict smoking relapse rates. **Results** The Kaplan-Meier method estimated a higher relapse rate than the competing risk model. The four-year relapse rate was 43.1% after adjustment of competing risk. Exposure to environmental tobacco smoking outside of home and workplace (such as bars and restaurants) ($P=0.01$), single ($P<0.01$), and prior history of smoking at least 20 cigarettes per day ($P=0.02$) were significant predictors of smoking relapse. **Conclusion** When competing risks exist, competing risks model should be used in data analyses. Smoking interventions should give priorities to those without a spouse and those with a heavy smoking history. Smoking ban in public settings can reduce smoking relapse in stroke patients.

【Key words】 Ischemic stroke Smoking relapse Competing risks model

研究显示吸烟是缺血性脑卒中的一个主要的独立危险因素^[1-2]。然而,尽管医疗卫生服务提供者努力告知患者应戒烟,仍有较多幸存者出院后继续吸烟或再次吸烟^[3]。行为心理学研究^[4]指出这可能与患者卒中后各阶段的情况不同有关,首次发病患者的意外感极强,在发病初期存在自我归因的过程,更容易改变其不良生活方式,而恢复期中行为生活方式的变化受较多因素影响。探讨卒中幸存者出院后再次吸烟的影响因素对进行有针对性的干预具有重要意义。

目前,虽然已有相关研究,但均存在不足。一方面,主要比较基线吸烟状态与卒中后某一时刻的吸

烟状态,并且随访时间均为 1 年左右,未见有关患者卒中后吸烟行为长期变化情况的研究;另一方面,采用 logistic 回归,只考虑了吸烟行为的结局而忽略了产生结局的生存时间。虽然也有部分研究采用了 Kaplan-Meier 曲线反映患者吸烟的变化,但该方法为单一结局的生存分析方法,将感兴趣的结局事件以外的事件视为右删失数据处理,导致结果出现偏倚^[5-6]。本研究关注的结局事件为患者出院后再次吸烟,然而随访过程中患者可能发生再次吸烟,也可能发生死亡,相互之间形成了“竞争关系”,若死亡事件的发生在复吸之前,则死亡事件将“阻止”复吸结局事件的发生。鉴于此,考虑竞争风险的存在,本研究将采用竞争风险模型探索住院期间戒烟患者出院后复吸的影响因素。

* 国家自然科学基金(No. 30600511)资助

[△] 通信作者, E-mail: cairong.zhu@hotmail.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究以 2010 年 1 月至 2014 年 12 月期间入住四川大学华西医院神经内科首次发生缺血性脑卒中患者为研究对象,纳入和排除标准参见本课题组前期论文^[7]。依据纳入排除标准共纳入首发缺血性脑卒中患者 720 例。在随访中,95 例患者出院后即失访,剩余 625 例至少有 1 次随访信息(372 例男性,253 例女性)。由于中国女性吸烟率较低^[8-9],本研究主要关注男性患者。其中,从未吸烟的男性患者 139 例,住院前因其他原因戒烟的患者 45 例,住院期间仍吸烟的患者 33 例,住院期间戒烟的患者 155 例。为了解首发缺血性脑卒中患者出院后的复吸行为,本研究只考虑住院期间戒烟的 155 例男性患者,所有患者均签署知情同意书。本研究经华西医学伦理委员会批准。

1.2 研究内容

本研究调查包括基线调查和随访调查两部分。基线调查方式为查阅患者病历和面对面问卷调查相结合,调查内容包括患者的基本信息(姓名、年龄、性别等)、个人生活习惯(吸烟、饮酒、饮食、锻炼等)、生理生化指标、合并疾病及用药史以及其身心健康状态等信息。随访调查方式为每 3 个月电话随访一次,随访内容包括患者的康复情况、行为生活方式、用药、复发以及生命质量情况等。

1.3 吸烟的定义和相关测量

本研究将吸烟定义为“每日吸烟至少一支,且连续吸烟一个月以上”。基线调查内容为:曾经是否经常吸烟,从多少岁开始吸烟,每日吸烟数,吸烟的年限,以及目前是否还经常吸烟。若患者已停止吸烟,进一步询问患者停止吸烟的时间。随访调查具体内容为:自上次随访以来,是否经常吸烟以及每日吸烟数。另外,除了主动吸烟,本研究在基线和随访中还调查患者的被动吸烟情况,被动吸烟定义为“经常在有别人吸烟的环境停留,每星期至少 1 h”。询问患者在家里、工作环境以及其它公共场所(如餐馆、歌厅和公共汽车等)是否存在被动吸烟。

1.4 生存分析事件定义

以患者首次发生缺血性脑卒中后,在出院前首次接受调查的时点为起始时间。本研究感兴趣的结局事件为患者复吸。复吸定义为住院期间戒烟的男性患者在出院后出现再次吸烟。竞争事件定义为阻止感兴趣事件发生的事件,即患者在复吸前发生的

全死因事件,如因复发而死亡、因合并症死亡以及其它死亡事件。在发生结局事件或竞争事件之前失访的患者和截止 2014 年年底既没有发生结局事件也没有发生竞争事件的患者,定义为删失事件。生存时间定义为从基线调查到首次发生复吸的时间。

1.5 统计学方法

数据采用 Epidata3.1 软件进行实时双录入,以保证质量。采用 Kaplan-Meier 法和竞争风险法估计患者复吸的长期趋势,利用竞争风险回归模型探索住院期间戒烟的男性首发缺血性脑卒中患者出院后复吸的影响因素。所有数据分析采用 Stata12.0 软件。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象的一般特征

截止 2014 年 12 月 31 日,本研究已进行 5 年,此次分析纳入的 155 例男性患者,最短随访 3 个月,最长随访 57 个月,中位随访时间为 36 个月。患者平均(52.02±11.84)岁。随访中,观察到 61 例患者发生复吸,94 例患者还未发生复吸,表 1 为发生复吸患者与还未发生复吸患者的基线特征情况。从表中我们可以看出观察到发生复吸的患者与还未复吸的患者在年龄、身体健康状况、婚姻、心脏病史、公共环境被动吸烟以及每日吸烟数方面差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 研究对象复吸行为的长期变化趋势

本研究随访过程中,出现复吸事件 61 例,竞争事件 9 例。附图为采用竞争风险模型与 Kaplan-Meier 法估计的复吸率。可以看出,Kaplan-Meier 法得出的累积复吸率高于竞争风险模型计算得出的累积复吸率。Kaplan-Meier 法计算得出的结果为:1 年、3 年和 4 年的累积复吸率依次为 28.5%、39.1%和 50.7%。竞争风险模型基础上计算得出的复吸结果为:复吸的 1 年累积风险率为 20.8%,3 年累积风险率为 31.3%,4 年的累积风险率为 43.1%。并且从图中可以看出患者在距首次调查后 3 月、6 月和 45 月复吸的风险相对较大。

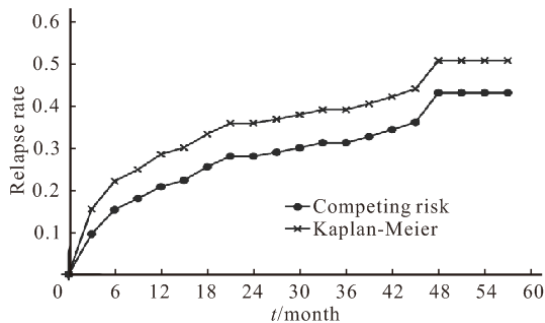
2.3 住院期间戒烟的男性缺血性脑卒中幸存者复吸的影响因素

根据相关文献报道,本研究模型中考虑纳入年龄、婚姻状况、教育、工作、家庭年收入、体质量指数、是否饮酒、合并症史以及主动吸烟和被动吸烟情况,各因素之间相互调整。采用时依协变量法,在模型中加入一个含时间的交互项,检验各变量是否满足

表 1 不同复吸状态患者的基线特征情况〔例数(%)或 $\bar{x}\pm s$ 〕
Table 1 Baseline characteristics of 155 participants〔case(%) or $\bar{x}\pm s$ 〕

Characteristic	Total (n=155)	No relapse (n=94)	Relapse (n=61)	P
Age				0.04*
<65 yr.	110 (70.97)	61 (64.89)	49 (80.33)	
≥65 yr.	45 (29.03)	33 (35.11)	12 (19.67)	
Modified Rankin scale				0.03*
Mild (0-2)	48 (30.97)	23 (24.47)	25 (40.98)	
Severe (3-5)	107 (69.03)	71 (75.53)	36 (59.02)	
Marital status				0.01*
Without spouse	5 (3.23)	0 (0.00)	5 (8.20)	
With spouse	150 (96.77)	94 (100.0)	56 (91.80)	
Education				0.60
≤6 years	51 (32.90)	29 (31.18)	21 (34.43)	
7-9 years	41 (26.45)	23 (24.73)	18 (29.51)	
≥10 years	63 (40.65)	41 (44.09)	22 (36.07)	
Occupation				0.08
Farmer	42 (27.10)	25 (26.60)	17 (27.87)	
Not farmer	57 (36.77)	29 (30.85)	28 (45.90)	
Others (retiree or unemployed)	56 (36.13)	40 (42.55)	16 (26.23)	
Total annual household income				0.49
<¥10 000	29 (18.95)	15 (16.13)	14 (23.33)	
¥10 000-	76 (49.67)	49 (52.69)	27 (45.00)	
¥40 000-	48 (31.37)	29 (31.18)	19 (31.67)	
BMI				0.59
<24 kg/m ²	10 (6.45)	55 (58.51)	33 (54.10)	
≥24 kg/m ²	145 (93.55)	39 (41.49)	28 (45.90)	
Comorbidity				
Hypertension	86 (55.48)	50 (53.19)	36 (59.02)	0.48
Diabetes	34 (21.94)	19 (20.21)	15 (24.59)	0.52
Hyperlipidemia	57 (36.77)	31 (32.98)	26 (42.62)	0.22
Heart disease	21 (13.55)	18 (19.15)	3 (4.92)	0.01*
Drinking	103 (66.45)	65 (69.15)	38 (62.30)	0.38
Passive smoking	55 (35.48)	29 (30.85)	26 (42.62)	0.13
Passive smoking at home	28 (18.06)	15 (15.96)	13 (21.31)	0.40
Passive smoking at workplace	33 (21.29)	18 (19.15)	15 (24.59)	0.42
Passive smoking at other places	40 (25.81)	17 (18.09)	23 (37.70)	0.01*
Age at onset of regular smoking/yr.	21.95±7.21	22.66±7.71	20.87±6.26	0.09
Cigarettes smoked per day	19.44±11.42	17.58±11.68	22.25±10.49	0.00*
Years smoked/year	34.64±13.20	35.40±12.92	33.48±13.64	0.39

For some socio-demographic characteristics the sample size does not add up to 155 due to missing values. * $P < 0.05$. BMI: Body mass index



附图 两种不同分析方法的复吸率的变化情况

Fig The relapse rates estimated by Kaplan-Meier method and cumulative incidence function

等比例风险假定。结果显示,除收入变量外,其余变

量均满足比例风险假设,故模型中纳入收入时依协变量〔收入 $\times \ln$ (生存时间)〕。表 2 为模型最终结果:婚姻状况、公共场所被动吸烟情况和每日吸烟数量对患者出院后复吸有影响,提示未婚者、公共场所所有被动吸烟者和每日吸烟数超过 20 支者出院后更可能发生复吸。

3 讨论

在考虑竞争风险的情况下,本研究结果显示患者 48~57 月的累积复吸率稳定在 43.1%,并且在出院后 3 月、6 月和 45 月时复吸的风险相对较大。采用竞争风险回归模型探讨复吸的影响因素,本研究发现未婚的患者、每日吸烟数较多的患者和公共

表 2 男性缺血性脑卒中幸存者复吸的影响因素分析结果

Table 2 Factors associated with reported relapse of smoking in stroke patients within the first four years

Characteristic	β	SHR	95%CI for SHR		Z	P
			Lower	Upper		
Age (<65 yr.)						
≥ 65 yr.	-0.12	0.88	0.41	1.91	-0.32	0.75
Marital status (without spouse)						
With spouse	-2.15	0.12	0.05	0.25	-5.46	0.00
Education (≤ 6 years)						
7-9 years	0.14	1.15	0.60	2.18	0.42	0.68
≥ 10 years	0.33	1.39	0.68	2.84	0.91	0.36
Occupation (farmer)						
Not farmer	0.29	1.34	0.68	2.61	0.85	0.40
Others	-0.21	0.81	0.31	2.13	-0.43	0.66
Income (<¥10 000)						
¥10 000-	-0.77	0.46	0.22	0.99	-2.00	0.05
¥40 000-	-0.62	0.54	0.22	1.33	-1.35	0.18
BMI (<24 kg/m ²)						
≥ 24 kg/m ²	0.29	1.34	0.71	2.56	0.90	0.37
Rankin score (mild, 0-2)						
Severe (3-5)	-0.40	0.67	0.39	1.16	-1.43	0.15
Drinking (no)						
Yes	-0.25	0.78	0.47	1.28	-0.99	0.32
Hypertension (no)						
Yes	0.44	1.56	0.88	2.75	1.53	0.13
Diabetes (no)						
Yes	0.02	1.02	0.53	1.96	0.05	0.96
Hyper lipoma (no)						
Yes	-0.07	0.94	0.52	1.67	-0.22	0.82
Heart disease (no)						
Yes	-0.76	0.47	0.12	1.79	-1.11	0.27
Passive smoking at home (no)						
Yes	-0.48	0.62	0.20	1.89	-0.84	0.40
Passive smoking workplace (no)						
Yes	-0.18	0.83	0.32	2.20	-0.37	0.72
Passive smoking at other places (no)						
Yes	0.88	2.42	1.21	4.84	2.50	0.01
Cigarettes smoked per day (≤ 20 cigarettes)						
>20 cigarettes	0.89	2.45	1.17	5.11	2.38	0.02
Years smoked	0.00	1.00	0.96	1.03	-0.04	0.97
Age at onset of regular smoking	-0.04	0.96	0.91	1.01	-1.43	0.15

β : Partial regression coefficient; SHR: Subdistribution hazard ratio; CI: Confidence interval

场所有被动吸烟的患者复吸的风险更高。

本研究中,61例(39.35%)住院期间戒烟的男性缺血性脑卒中幸存者在出院后近5年内发生复吸,这与BALLARD等^[10]的研究结果一致(37%的患者发生复吸)。本研究的5年累积复吸率为43.1%,远低于一般人群,有研究显示^[11],一般人群在3个月的复吸率为80%~90%,并且很多吸烟者会在戒烟后8d内发生复吸。这种差异的原因可能为,患者戒烟受到疾病自身的影响,因严重健康事件住院会对患者戒烟产生刺激,而普通人群缺乏足够的刺激或动力戒烟^[12]。另外,结果中显示Kaplan-

Meier法较竞争风险得出的累积复吸率高,这之前竞争风险应用研究的结果一致^[13-15]。这是由于Kaplan-Meier法将死亡事件归为删失数据来处理,即死亡的患者仍有可能复吸,而竞争风险法认为死亡事件会对复吸终点事件产生影响:在发生复吸之前死亡的患者不会再发生复吸事件,这些个体对患者复吸的贡献为0,因此死亡事件宜按照竞争风险处理,若使用Kaplan-Meier法来计算累积发生率,最终会导致有偏倚的结论。有研究指出偏倚的大小取决于竞争风险的发生率,发生率越高,偏倚越大^[16],因此,在存在竞争风险的情况下,宜采用竞争

风险模型进行分析。

本研究结果显示,已婚者出院后复吸的风险为未婚者复吸的0.12倍,BAK等^[17]的结果也显示有配偶的吸烟者卒中后继续吸烟的可能性是无配偶者的0.2倍。BROTHERS等^[18]指出,对于戒烟的患者,心理支持是一个重要的因素,尤其是来自于配偶的支持,因为对于卒中患者,配偶的支持通常为主要支持。此外,在最终的模型也发现,每日吸烟数超过20支的患者复吸的风险是未超过20支患者的2.45倍,与LI等^[9]的研究结果一致。这可能由于每日吸烟数超过20支的患者对烟草有更大的依赖,而KILLEN等^[19]的研究发现,对烟草有更强渴求的吸烟者戒烟后会很快复吸。

关于被动吸烟,本研究显示在公共场所存在被动吸烟的患者复吸的风险是在公共场所不存在被动吸烟患者的2.42倍,PRUGGER等^[20]的研究也显示公共场所存在被动吸烟的人戒烟的可能性是公共场所无被动吸烟的0.63倍。然而,对于家庭和工作环境的被动吸烟,本研究结果显示差异无统计学意义,这与之前的研究不一致。研究^[20-22]发现家庭环境的被动吸烟是复吸的独立影响因素,这可能与本研究只纳入男性患者有关,而研究^[23]显示,女性更容易暴露于家庭被动吸烟环境,而男性更易暴露于公共场所被动吸烟环境。研究^[24-25]结果均显示工作环境的被动吸烟与戒烟也有关。由于在本研究中,47.1%的患者年龄都大于60岁(男性退休年龄),并且63.2%的患者为农业劳动者和退休或失业者,上述患者的年龄和工作性质使其更少可能暴露于工作环境的被动吸烟。

综上所述,住院期间戒烟的男性首发缺血性脑卒中幸存者出院后复吸可能与自身的婚姻状况和每日吸烟数以及环境的被动吸烟有关。据此,建议除了对患者自身进行健康教育以控制吸烟数外,还需要加强公共场所禁烟政策的实施。

参 考 文 献

[1] MAST H, THOMPSON JL, LIN IF, *et al.* Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 1998, 29(5): 908-912.

[2] SHINTON R, BEEVERS G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*, 1989, 298(6676): 789-794.

[3] IVES SP, HEUSCHMANN PU, WOLFE CD, *et al.* Patterns of smoking cessation in the first 3 years after stroke,

the South London Stroke Register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, 15(3): 329-335.

[4] MCBRIDE CM, CLIPP E, PETERSON BL, *et al.* Psychological impact of diagnosis and risk reduction among cancer survivors. *Psychooncology*, 2000, 9(5): 418-427.

[5] 江一涛, 胡海兰, 魏巧玲, 等. 竞争风险模型的发展与应用. *中国卫生统计*, 2009(4): 445-447 [2009-08-25]. <http://www.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?FileName=ZGWT200904040&DbName=CJFQ2009>.

[6] 卢梓航, 周立志, 韩栋, 等. 竞争风险型数据的统计处理及应用. *现代预防医学*, 2013(5): 804-807 [2012-09-26]. <http://www.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?FileName=XDYF201305006&DbName=CJFQ2013>.

[7] 余芳雪, 李黎, 姚科, 等. 急性期脑卒中患者生命质量及影响因素. *预防医学情报杂志*, 2012(10): 763-767 [2012-10-28]. <http://www.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?FileName=YFYX201210003&DbName=CJFQ2012>.

[8] TSE LA, FANG XH, WANG WZ, *et al.* Incidence of ischaemic and haemorrhagic stroke and the association with smoking and smoking cessation: a 10-year multicentre prospective study in China. *Public Health*, 2012, 126(11): 960-966.

[9] LI L, BORLAND R, YONG HH, *et al.* Predictors of smoking cessation among adult smokers in Malaysia and Thailand: findings from the International Tobacco Control Southeast Asia Survey. *Nicotine Tob Res*, 2010, 12(Suppl 1): S34-S44.

[10] BALLARD J, KREITER KT, CLAASSEN J, *et al.* Risk factors for continued cigarette use after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2003, 34(8): 1859-1863.

[11] HUGHES JR, KEELY J, NAUD S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*, 2004, 99(1): 29-38.

[12] TOFLER G, MAY R, BARTROP R, *et al.* Acute coronary syndrome as a teachable moment for smoking cessation. *Heart Lung Circulation*, 2011, 20(Suppl 2): S245 [2016-06-06]. <http://doi.org/10.1016/j.hlc.2011.05.602>.

[13] 戚晴, 王洪源, 任倩, 等. 竞争风险模型在2型糖尿病治疗临床试验中的应用. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012(12): 3322-3326 [2012-06-15]. <http://www.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?FileName=ZLYD201212039&DbName=CJFQ2012>.

[14] 宋艳龙. 竞争风险模型在阿尔茨海默病转归研究中的应用. 太原: 山西医科大学, 2014 [2016-11-24]. http://202.115.54.26:8088/D/Thesis_Y2660237.aspx.

[15] 胡海兰, 袁满琼, 方亚. 竞争风险模型在女性乳腺癌预后预测研究中的应用. *广东医学院学报*, 2016(1): 9-12 [2016-02-28]. <http://www.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?FileName=GDYY201601003&DbName=CJFQTEMP>.

[16] KIM HT. Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression analysis. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(2): 559-565.

- hypertrophic cardiomyopathy: what is the gold standard? *Heart*, 2014, 100(8): 605-606.
- [2] ANDREW L. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGF- β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ Res*, 2010, 106(11): 1675-1680.
- [3] MARCIN B, FRANGOIANNIS NG. The role of TGF- β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc Res*, 2007, 74(2): 184-195.
- [4] 袁书国, 何凤屏, 徐新. 微小RNA与心血管疾病心肌纤维化关系的研究进展. *广东医学*, 2013, 34(13): 2099-2101.
- [5] TATLI E, KURUM T. A controlled study of the effects of carvedilol on clinical events, left ventricular function and proinflammatory cytokines levels in patients with dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol*, 2005, 21(4): 344-348.
- [6] 王禹川, 丁燕生, 刘梅林. 不同因子致心肌纤维化分子学机制. *医学综述*, 2012, 18(17): 2736-2740.
- [7] 梁日欣, 黄璐琦, 刘菊福, 等. 药对川芎和赤芍对高脂血症大鼠降脂、抗氧化及血管内皮功能的实验观察. *中国实验方剂学杂志*, 2002, 8(1): 43-45.
- [8] 王丽平, 徐军全, 宋彬好, 等. 棾丙酯对大鼠肝纤维化防治作用的实验研究. *中国实用医药*, 2012, 7(5): 1-2.
- [9] UDELSON JE, KONS RAM MA. Ventricular remodeling fundamental to the progression (and regression) of heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(13): 1477-1479.
- [10] YAN L, VATNER SF, VATNER DE. Disruption of type 5 adenylyl cyclase prevents β -adrenergic receptor cardiomyopathy: a novel approach to β -adrenergic receptor blockade. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(10): H1521-H1528 [2016-05-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4233298/>. doi: 10.1152/ajpheart.00491.2014.
- [11] SHEN E, DIAO X, WEI C, *et al.* MicroRNAs target gene and signaling pathway by bioinformatics analysis in the cardiac hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 397(3): 380-385.
- [12] 陈艳芳, 刘培庆. RIP140/PGC-1 α 在Ang II调节心肌能量代谢中的作用研究. *中国药理学通报*, 2015, 31(2): 194-198.
- [13] RUPÉREZ M, LORENZO O, BLANCO-COLIO LM, *et al.* Connective tissue growth factor is a mediator of angiotensin II-induced fibrosis. *Circulation*, 2003, 108(12): 1499-1505.
- [14] PLANAVILA A, IGLESIAS R, GIRALT M, *et al.* Sirt1 acts in association with PPAR α to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(2): 276-284.
- [15] SHANKS J, HERRING N. Peripheral cardiac sympathetic hyperactivity in cardiovascular disease: role of neuropeptides. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(12): 1411-1420.
- (2016-09-30 收稿, 2017-01-15 修回)
编辑 余琳
-
- (上接第 583 页)
- [17] BAK S, SINDRUP SH, ALSLEV T, *et al.* Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke*, 2002, 33(9): 2263-2269.
- [18] BROTHERS BM, BORRELLI B. Motivating latino smokers to quit: does type of social support matter? *Am J Health Promot*, 2011, 25(Suppl 5): S96-S102.
- [19] KILLEN JD, FORTMANN SP. Craving is associated with smoking relapse: findings from three prospective studies. *Exp Clin Psychopharmacol*, 1997, 5(2): 137-142.
- [20] PRUGGER C, WELLMANN J, HEIDRICH J, *et al.* Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J*, 2014, 35(9): 590-598.
- [21] ENG L, SU J, QIU X, *et al.* Second-hand smoke as a predictor of smoking cessation among lung cancer survivors. *J Clin Oncol*, 2014, 32(6): 564-570.
- [22] ACQUAVITA SP, MCCLURE EA, HARGRAVES D, *et al.* Environmental tobacco smoke exposure among smokers and non-smokers receiving outpatient substance abuse treatment. *Addict Behav*, 2014, 39(12): 1718-1722.
- [23] BONEVSKI B, PAUL C, JONES A, *et al.* Smoky homes: Gender, socioeconomic and housing disparities in second hand tobacco smoke (SHS) exposure in a large population-based Australian cohort. *Prev Med*, 2014, 60: 95-101 [2016-06-06]. <http://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.12.024>.
- [24] FARKAS AJ, GILPIN EA, DISTEFAN JM, *et al.* The effects of household and workplace smoking restrictions on quitting behaviours. *Tob Control*, 1999, 8(3): 261-265.
- [25] BAUER JE, HYLAND A, LI Q, *et al.* A longitudinal assessment of the impact of smoke-free worksite policies on tobacco use. *Am J Public Health*, 2005, 95(6): 1024-1029.
- (2017-01-15 收稿, 2017-05-22 修回)
编辑 吕熙