

血乳酸水平与急性心梗PCI术后主要不良心血管事件相关性研究进展

艾莎莎, 艾比拜·莫合塔尔, 方志敏*

新疆医科大学第二附属医院心内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月13日; 录用日期: 2023年12月7日; 发布日期: 2023年12月15日

摘要

急性心肌梗死(AMI)是由冠状动脉急性、持续性缺血缺氧引起的心肌组织坏死。这种疾病发作迅猛,病情进展迅速,病死率高,是临床上常见的急性危重症。目前,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已成为治疗AMI的主要手段,并广泛应用,因为其技术成熟。但目前有多项研究证明,虽然PCI能提升急性心肌梗死(AMI)患者的长期预后,但不良心血管事件风险仍然高,对患者的预后产生显著影响。筛选及观测可有效预测主要心血管不良事件发生风险的指标是预防心血管不良事件发生及改善急性心肌梗死患者预后的重要措施,也是当前临床研究重点,本文立足于动脉血乳酸水平与急性心肌梗死冠状动脉介入术后主要心血管不良事件相关性展开综述。

关键词

血乳酸, 急性心肌梗死, PCI, 主要心血管不良事件

Research Progress on the Correlation between Blood Lactate Level and Major Adverse Cardiovascular Events after PCI of Acute Myocardial Infarction

Shasha Ai, Mohetaer·Aibibai, Zhimin Fang*

Cardiology Department, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 13th, 2023; accepted: Dec. 7th, 2023; published: Dec. 15th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 艾莎莎, 艾比拜·莫合塔尔, 方志敏. 血乳酸水平与急性心梗 PCI 术后主要不良心血管事件相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19156-19161. DOI: 10.12677/acm.2023.13122695

Abstract

Acute myocardial infarction (AMI) is the myocardial necrosis caused by acute and persistent ischemia and hypoxia of coronary artery. It is a common acute and critical disease with rapid onset, rapid progression and high mortality. Due to its mature technology, percutaneous coronary intervention (PCI) has become the main means for the treatment of AMI and has been widely used. However, a number of studies have proved that although PCI can improve the long-term prognosis of AMI patients, the risk of major adverse cardiovascular events is still high, which seriously affects the prognosis of patients. Screening and observation of indicators that can effectively predict the risk of major adverse cardiovascular events are important measures to prevent the occurrence of adverse cardiovascular events and improve the prognosis of patients with acute myocardial infarction, and are also the focus of current clinical research. This paper reviews the correlation between arterial blood lactic acid level and major adverse cardiovascular events after coronary intervention in acute myocardial infarction.

Keywords

Blood Lactic Acid, Acute Myocardial Infarction, PCI, Major Cardiovascular Adverse Events

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性心肌梗死是心肌急性缺血性坏死, 通常是由于冠状动脉病变导致冠状动脉血流急剧减少或中断, 进而导致相应心肌持续缺血并坏死。临床上多表现为剧烈而持久的胸骨后疼痛, 常超过半小时, 在休息或服用硝酸酯类药物后胸痛症状不能完全缓解, 并伴有血清心肌坏死标志物增高及进行性心电图变化[1][2][3]。尽管目前因 PCI 术的及时和广泛开展, 急性心肌梗死的病死率一直在下降, 但 PCI 术后心血管不良事件的发生率仍超过正常人群, 研究显示, 主要心血管不良事件已成为影响急性心肌梗死患者 PCI 术后预后的独立危险因素[4]。对 AMI 患者 PCI 术后引发 MACE 的危险因素进行分析, 筛选影响 AMI 患者预后的危险因素, 对危险因素进行针对性的控制和干预, 对可能发生的并发症进行有效的评估及时的预防, 是改善急性心肌梗死患者介入术后预后的重要手段[5]。

2. 动脉血乳酸水平与急性心肌梗死预后相关性

2.1. 动脉血乳酸水平的来源及意义

动脉血乳酸主要来源于骨骼肌、脑、小肠、皮肤等组织, 是葡萄糖无氧代谢的产物, 动脉血乳酸水平的升高常提示低灌注状态下无氧代谢的增加, 是临床上监测重症患者全身氧代谢及组织灌注情况的重要指标。在急性心肌梗死时, 心肌细胞发生缺血缺氧, 无氧代谢成为主要的功能方式, 其代谢过程可产生乳酸, 另外急性心肌梗死患者常合并低血压, 低血压导致肾脏血流减少, 肾脏清除乳酸的能力下降, 导致乳酸堆积, 进一步导致乳酸酸中毒[6][7], 作为代谢性酸中毒的一种类型, 乳酸酸中毒会降低细胞内钾离子, 增加心律失常和微循环障碍的发生风险[8]。

2.2. 动脉血乳酸水平与急性心肌梗死预后

郭刚等人的研究结果提示乳酸水平升高是急性心肌梗死病人 1 年内死亡的危险因素,提示动脉血乳酸水平对心肌梗死病人病情的严重程度及预后评估具有前瞻性意义[9],这与李长平等人及国外的研究结果相一致[10][11]。张良川等人认为,AMI 合并心源性休克(CS)为急性心肌梗死患者死亡最主要的原因,目前临床上广泛应用 LAC 作为休克重要的实验室指标,其在危重症患者病情严重程度及预后预测中的重要意义已得到广泛认同。对于急性冠状动脉综合征(ACS)患者同样有诊断价值及评估预后意义。其研究结果显示,合并 CS 组中 LAC 明显高于未合并 CS 组,当截断值为 4.515 mmol/L 时,对 AMI 合并 CS 的临床诊断有一定的意义[12]。

薛明等人对急性 ST 段抬高型心肌梗死与动脉血乳酸水平相关性研究的研究结果显示,当 Lac 超过 2 mmol/L 后,随着 Lac 水平的升高,急性 ST 段抬高型心肌梗死患者死亡率明显升高,30 天死亡率显著升高,对乳酸升高病人的一般特征进行统计分析,发现该人群高血压病、糖尿病、吸烟史等危险因素的发生率也高于乳酸正常人群。分析可能是一方面急性心肌梗死后,心肌损伤坏死较广泛,室壁运动减弱,导致心肌收缩力下降,泵功能衰竭,使周围器官灌注不足,肾血管收缩,肾脏灌注减少,导致急性肾损伤等,另一方面急性心肌梗死患者发生休克、心率增快、肌酐升高等不良事件发生率也增加,同时患者危险因素多,冠脉血管的粥样硬化更严重,心肌代谢同样受到影响。综合因素导致急性心肌梗死患者动脉血乳酸水平升高,死亡率增高,这一趋势在整个病程、病理生理及死亡率方面一致[13]。

黄於娟将急性心肌梗死合并心力衰竭的病患分为乳酸升高组和乳酸正常组进行对比分析,结果提示增高组的 APACHE II 评分、BNP、TnI 峰值均更高,LVEF 值更低,重症监护室住院时间延长,表明增高组患者的心肌损伤程度和心功能下降较严重,救治难度更大。在 LA 增高组 PCI 术中发现其冠状动脉的狭窄程度更重,病变支数更多,置入支架的患者比 LA 正常组少,研究中还发现,LA 增高组心肌梗死后相关并发症发生率更高,并且随访显示 LA 增高组患者出现非致命性再发心肌梗死和心源性死亡的频率高于 LA 正常组。以上研究结果提示监测入院时的血乳酸水平可帮助医务人员评估 AMI 合并 AHF 患者病情危重程度及预后[14]。在余硕锻等人的研究中血乳酸升高的患者在住院期间更有可能出现严重心律失常、梗死后综合征、心源性猝死等并发症,比血乳酸正常组的几率更高[15]。综上所述,动脉血乳酸水平与急性心肌梗死患者合并心力衰竭、合并心源性休克/冠脉狭窄程度、恶性心律失常、再次心肌梗死/30 天及 1 年内死亡率等多项并发症相关,检测血乳酸水平对评估急性心肌梗死患者预后及制定个体化诊疗方案有着重要意义。

3. 主要心血管不良事件与其相关因素

3.1. 主要心血管不良事件的意义及评估方法

急性心肌梗死患者 PCI 术后面临一系列不良事件,尤其是主要心血管不良事件(MACES),其主要包括全因死亡、心源性死亡、新发心力衰竭或心力衰竭加重、非致死性卒中、恶性心律失常、再发心肌梗死、再发心绞痛、非计划内血运重建等。目前用于预测 AMI 患者主要不良心血管事件风险的 GRACE 评分模型包括年龄、收缩压、心率、入院时是否出现心搏骤停、心电图 ST 段偏移、心功能 Killip 分级、肌酐和心肌酶等 8 个指标。尽管包含肌酐和心肌酶这两项血清指标,但缺少能反映体内炎症和氧化应激等疾病病理生理相关的实验室检查指标[16],近年来,探测更多血清学相关指标与主要心血管不良事件的相关性逐渐引起更多学者的重视。

3.2. 主要心血管不良事件相关因素

李琴等人通过 Lasso 回归筛选出急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后远期主要不良心血管事

件的预测变量, 研究提示, Hb 对 AMI 患者 PCI 后远期主要不良心血管事件有影响; 对 STEMI 患者 PCI 后的远期主要不良心血管事件, 心电图 ST 段偏移、糖尿病、eGFR 和 Hb 有影响; 而对 NSTEMI 患者 PCI 后远期主要不良心血管事件, 心电图 ST 段偏移、糖尿病和 Hb 有影响[17]。从预测指标在模型中的权重得到启示: Hb 对于急性心肌梗死患者 PCI 术后远期不良心血管事件发生具有一定预测价值。陈鑫森等人研究结果提示高 MLR (单核细胞与淋巴细胞比值)、MPVLR (平均血小板体积与淋巴细胞比值)、NLR (中性粒细胞与淋巴细胞比值)均可作为急性 STEMI 患者 PCI 术后发生 MACE 的独立预测因子, 其预测效果无明显差异, 但联合应用 MLR、MPVLR、NLR 进行多因素联合可以达到更高的预测效果, 更有助于急性 STEMI 患者的危险分层以及预后评估[18]。蒋俊等人研究探讨了嗜酸粒细胞百分率和高敏 C 反应蛋白在 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后院内主要不良心脏事件(MACEs)预测中的价值, 提示嗜酸粒细胞百分率和高敏 C 反应蛋白联合应用可为急性 ST 段抬高型心肌梗死行 PCI 术后患者预测心血管不良事件添砖加瓦[19]。HbA1c、左心室射血分数、NT-pro BNP 和多支病变在老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的主要心血管不良事件中也具有独立预测价值[20]。Sabafine 等人研究发现在 LDL-c 水平极低的患者中, 炎症指标之一的 CRP 与复发主要心血管不良事件呈正相关[21], 亦有国外学者研究提示血清脂联素水平、症状到球囊时间、及入院时外周酸碱平衡指标均对急性心梗患者 PCI 术后主要心血管不良事件发生具有一定预测意义[22] [23] [24]。

4. 国内外动脉血乳酸水平与急性心肌梗死介入术后心血管不良事件发生相关性研究现状

陈宇等人一项横断面研究中根据开通梗死相关动脉时 TIMI 血流对 STEMI 行 PCI 术后的患者进行分组, 微循环障碍组中(TIMI 血流分级 0~2 级), 6 h 及 7 d 乳酸水平明显增高, 住院死亡及主要心血管事件发生率均高于对照组[25]; 王艳飞等人的研究表明发现 LA 升高组的 MACE 的发生率及全因病死率显著高于正常组[26]; 这与唐子华等人的研究结论结果一致性[27]。沈青青等人发现乳酸和 NT-proBNP 水平不仅与 AHF (急性心力衰竭)患者病情程度有关, 对 MACE 的发生风险也具有一定的预测价值[28]。Vermeulen 等人的研究表明乳酸水平与急性心肌梗死患者住院死亡率及主要心血管事件发生率呈正相关[29], 与国内研究结果相一致。Raghavan M 学者研究发现, 酸中毒会影响 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -三磷酸腺苷的活性, 进而影响动作电位, 增加心律失常的发生风险[30], 乳酸酸中毒作为酸碱平衡紊乱的一种类型, 同样对急性心肌梗死患者 PCI 术后发生恶性心律失常事件具有一定影响; 在申立波等人的研究中, 所有急性心肌梗死合并心源性休克的患者均接受了经皮冠状动脉介入术, 在对死亡组病人的分析中发现死亡组病人的动脉血乳酸水平平均高于存活组, 差异具有统计学意义[31]。周生辉等研究发现, 在死亡组患者中, 基线乳酸值高于存活组。研究结果表明, 接受 PCI 治疗的急性心肌梗死合并心源性休克患者, 若入院时动脉乳酸水平高于 5.0 mmol/L, 会增加院内死亡风险[32]。也有国外研究乳酸水平升高是急性心肌梗死病人危险分层的重要依据, 也是急性心肌梗死病人近期不良预后的危险因子[33] [34]。

5. 小结与展望

综上所述, 近年来, 急性心肌梗死患者 PCI 术后主要心血管不良事件的发生引起更多学者的重视, 越来越多的学者开始研究与主要心血管不良事件发生的相关血清学指标, 以期更方便、全面、准确的对患者的风险程度做出评估, 对急性心肌梗死 PCI 术后主要心血管不良事件的发生做出及时预防, 制定出更精确的个体化诊疗方案。现虽已有学者对动脉血乳酸水平对急性心肌梗死 PCI 术后主要心血管不良事件的预测价值有了一定的研究验证, 但仍缺少大量数据支持, 对乳酸分级的预测程度尚无统一标准, 所以, 动脉血乳酸水平与急性心肌梗死 PCI 术后 MACEs 的相关性仍有很大的研究空间。

参考文献

- [1] 曾德星, 张丽旻. 不同血乳酸水平下急性心肌梗死合并心力衰竭患者治疗效果研究[J]. 中外医学研究, 2021, 19(28): 190-193. <https://doi.org/10.14033/J.CNKI.CFMR.2021.28.061>
- [2] 常琳, 张茜, 涂胜. 急性心肌梗死患者心肌损伤标志物水平与心电图分级的关系及其联合早期预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(18): 4357-4359. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2023.18.002>
- [3] Huang, P., Wang, L., Li, Q., Tian, X., Xu, J., Xu, J., Xiong, Y., Chen, G., Qian, H., Jin, C., Yu, Y., Cheng, K., Qian, L. and Yang, Y. (2020) Atorvastatin Enhances the Therapeutic Efficacy of Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes in Acute Myocardial Infarction via Up-Regulating Long Non-Coding RNA H19. *Cardiovascular Research*, **116**, 353-367. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz139>
- [4] 曾维斌, 吴爱梅, 蒋佳莉, 等. 急性心肌梗死患者 PCI 术后 1 年发生主要心血管事件的影响因素及预测模型构建[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(20): 4905-4908.
- [5] 李兆, 程功, 王依阳. 急性心肌梗死患者 PCI 术后发生 MACE 的危险因素及其预测价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(10): 1212-1216. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2022.10.13>
- [6] 史骏, 刘新兵, 白艳艳, 等. 急性心肌梗死冠状动脉介入术后心肌微循环灌注障碍的影响因素及与乳酸关系[J]. 临床荟萃, 2021, 36(5): 402-407.
- [7] 苗广瑞, 庞硕, 周远航, 等. 早期液体平衡和乳酸清除率对体外膜肺氧合辅助治疗急性心肌梗死合并心源性休克患者的短期预后价值研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(27): 3397-3402. <https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0126>
- [8] 农大雄, 张景昌, 雷唤启, 等. 乳酸酸中毒与非乳酸增高性酸中毒对急性心肌梗死患者短期预后的影响[J]. 广西医学, 2023, 45(11): 1291-1295.
- [9] 郭刚, 吴先正, 苏立杰. 急诊 BNP 和乳酸检测对急性心肌梗死病人病情及预后评估的价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(1): 76-79. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-1349.2017.01.022>
- [10] Lazzeri, C., Valente, S., Chiostrì, M., et al. (2015) Clinical Significance of Lactate in Acute Cardiac Patients. *World Journal of Cardiology*, **7**, 483-489.
- [11] 李长平, 张明茹, 陈忠. 动脉血乳酸水平在心血管急症患者风险评估及预后判断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(8): 953-956. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.014>
- [12] 陈良川, 朱贤关, 吴湃, 等. 降钙素原、乳酸对急性心肌梗死合并心源性休克患者的临床诊断价值[J]. 空军医学杂志, 2017, 33(3): 180-183.
- [13] 薛明, 周文博. 动脉血乳酸与急性 ST 段抬高型心肌梗死临床相关性分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(7): 45-47. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-6681.2018.07.029>
- [14] 黄於娟. 血乳酸监测在急性心肌梗死合并心力衰竭患者救治中的意义[J]. 中国社区医师, 2018, 34(3): 115-117, 119. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-614x.2018.3.72>
- [15] 余硕锻, 刘建龙. 血乳酸水平测定在急性心肌梗死合并心力衰竭患者救治中的临床意义[J]. 吉林医学, 2019, 40(1): 27-28. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-0412.2019.01.011>
- [16] van Toorenburg, M., van den Berg, V.J., van der Ploeg, T., et al. (2018) Addition of Routinely Measured Blood Biomarkers Significantly Improves GRACE Risk Stratification in Patients with Myocardial Infarction. *International Journal of Cardiology*, **273**, 237-242. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.100>
- [17] 李琴, 檀鑫, 姜文溪, 等. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后远期主要不良心血管事件预测模型的构建[J]. 中国全科医学, 2022, 25(24): 2965-2974. <https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0237>
- [18] 陈鑫森, 邵萌, 张天, 等. 血液学参数预测急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后发生主要不良心血管事件的价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(27): 3389-3395. <https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.245>
- [19] 蒋俊, 史雷忠, 谢鹏程, 等. 外周嗜酸粒细胞百分率联合高敏 C 反应蛋白对 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后院内主要不良心脏事件的预测价值[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(12): 954-959. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1009-5918.2020.12.004>
- [20] 王益, 耿海华, 刘廷. 老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者院内发生主要心血管不良事件的危险因素及风险模型构建[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(20): 4921-4924.
- [21] Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., et al. (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>

- [22] Nozari, Y., Geraiely, B., Alipasandi, K., *et al.* (2019) Time to Treatment and In-Hospital Major Adverse Cardiac Events among Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) according to the 24/7 Primary PCI Service Registry in Iran: Protocol for a Cross-Sectional Study. *JMIR Research Protocols*, **8**, e13161. <https://doi.org/10.2196/13161>
- [23] Liang, S., Li, H., Shen, X. and Liu, R.F. (2019) Increased Serum Adiponectin Predicts Improved Coronary Flow and Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22864. <https://doi.org/10.1002/jcla.22864>
- [24] Terlecki, M., Kocowska-Trytko, M., Plens, K., *et al.* (2022) Prognostic Value of Acid-Base Balance Parameters Assessed on Admission in Peripheral Venous Blood of Patients with Myocardial Infarction Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *Polish Archives of Internal Medicine*, **132**, Article 16229. <https://doi.org/10.20452/pamw.16229>
- [25] 陈宇, 黎荣山, 王勇, 等. 乳酸与急性心肌梗死介入治疗后微循环障碍关系研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(4): 432-435. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2018.04.12>
- [26] 王艳飞, 赵春生, 牛兴杰, 等. 乳酸检测和纠正休克指数在急诊对 STEMI 患者短期预后的预测价值[J]. 河北医学, 2018, 24(6): 947-950. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6233.2018.06.017>
- [27] 唐子人, 李春盛, 李丽华, 等. 乳酸水平在急性心肌梗死介入干预患者危险分层与预后预测中的价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13(9): 598-601.
- [28] 沈青青, 彭辉, 王计亮, 等. 血乳酸、NT-proBNP 水平与急性心力衰竭患者病情程度的关系及对 MACE 发生的预测[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(3): 331-333, 338.
- [29] Vermeulen, R.P., Hoekstra, M., Nijsten, M.W., *et al.* (2010) Clinical Correlates of Arterial Lactate Levels in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction at Admission: A Descriptive Study. *Critical Care*, **14**, Article No. R164. <https://doi.org/10.1186/cc9253>
- [30] Raghavan, M., Fee, D. and Barkhaus, P.E. (2019) Generation and Propagation of the Action Potential. *Handbook of Clinical Neurology*, **160**, 3-22. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00001-1>
- [31] 申立波, 付美娇, 陈璟, 等. 急性心肌梗死合并心源性休克的临床特点和住院死亡影响因素分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(9): 913-917. <https://doi.org/10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2022.09.009>
- [32] 周生辉, 柳子静, 李紫旋, 等. 急性心肌梗死合并心源性休克患者行急诊经皮冠状动脉介入治疗院内死亡危险因素[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(7): 602-607. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5301.2022.07.003>
- [33] Matsuura, H., Kuriyama, N., Nakama, T., Furugen, M., Koiwaya, H., Matsuyama, A., *et al.* (2016) Blood Lactate Level at Coronary Care Unit Can Predict Short Term Prognosis after Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 488. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(16\)30489-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(16)30489-2)
- [34] Kawase, T., Toyofuku, M., Higashihara, T., *et al.* (2015) Validation of Lactate Level as a Predictor of Early Mortality in Acute Decompensated Heart Failure Patients Who Entered Intensive Care Unit. *Journal of Cardiology*, **65**, 164-170. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.05.006>