

Association between Particulate Matter Exposure, Electrocardiographic Parameters, and Coagulation Markers in Patients with Cardiovascular Disease

Maryam Shoshtari¹
Ashraf Alemi²
Naser Kamyari³
Gholamreza Goudarzi⁴
Heydar Maleki⁵
Esmat Radmanesh^{6, 7}

¹ MD, Student Research Committee, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

² Assistant Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

³ Associate Professor, Department of Public Health, School of Health, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

⁴ Professor, Air Pollution and Respiratory Diseases Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

⁵ Ph.D, Air Pollution and Respiratory Diseases Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

⁶ Associate Professor, Department of Medical Physiology, School of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

⁷ Associate Professor, Research Center for Environmental Contaminants (RCEC), Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

(Received May 30, 2026; Accepted August 29, 2026)

Abstract

Background and purpose: Air pollution is linked to an increased risk of cardiovascular disease and cardiovascular mortality. Further research is needed to clarify the specific pathways and mechanisms by which particulate matter exposure affects cardiac function and blood coagulation in patients with cardiovascular disease. This study aimed to investigate the relationship between particulate matter levels and electrocardiographic parameters and coagulation markers in patients with cardiovascular disease.

Materials and methods: This retrospective cross-sectional analytical study included 275 patients with cardiovascular disease who were hospitalized at educational hospitals affiliated with Abadan University of Medical Sciences between January and March 2023. Demographic characteristics and clinical data, including systolic and diastolic blood pressure, electrocardiographic parameters, and coagulation markers, were extracted from patients' medical records.

Results: The mean age of the participants was 59.69 ± 14.49 years, and 58.5% were male. Acute coronary syndromes were the most common diagnosis, accounting for 53.1% of participants. Pearson correlation analysis indicated no significant correlations between PM10 and PM2.5 levels and blood pressure, coagulation parameters (including PT, PTT, INR, and platelet count), or electrocardiographic parameters, such as the P-R interval, Q-T interval, and QRS complex.

Conclusion: This study found no statistically significant correlations between PM10 or PM2.5 concentrations and blood pressure, coagulation parameters, or electrocardiographic parameters. The findings highlight the complex interplay between environmental and clinical factors and suggest the need for longitudinal studies with larger sample sizes, more robust designs, and repeated measurements.

Keywords: air pollution, cardiovascular disease, Electrocardiography

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (260): 224-228 (Persian).

Corresponding Author: Esmat Radmanesh - Associate Professor, Department of Physiology, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran (E-mail: esmatradmanesh33@gmail.com)

بررسی ارتباط ذرات معلق با پارامترهای ECG و مارکرهای تشخیصی انعقادی در مبتلایان به بیماری های قلبی عروقی

مریم شوشتری^۱اشرف عالمی^۲ناصر کامیاری^۳غلامرضا گودرزی^۴حیدر ملکی^۵عصمت رادمنش^{۶، ۷}

چکیده

سابقه و هدف: آلودگی هوا با افزایش بیماری های قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از این بیماری ها مرتبط است و نیاز به تحقیقات بیش تری برای روشن کردن مسیرها و مکانیسم های خاصی که از طریق آن ها قرار گرفتن در معرض ذرات معلق بر عملکرد قلب و انعقاد خون در این بیماران تأثیر می گذارد، می باشد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین سطوح ذرات معلق و پارامترهای الکتروکاردیوگرافی و مارکرهای انعقادی در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: این پژوهش یک مطالعه تحلیلی- مقطعی، از نوع گذشته نگر بود که بر روی ۲۷۵ بیمار مبتلا به بیماری های قلبی عروقی بستری در زمستان ۱۴۰۱ در بیمارستان های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی آبادان انجام شد. داده های بالینی شامل فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، پارامترهای الکتروکاردیوگرافی، مارکرهای انعقادی و همچنین مشخصات دموگرافیک، از پرونده های پزشکی بیماران استخراج گردید.

یافته ها: میانگین سنی شرکت کنندگان $59/69 \pm 14/49$ سال بود و ۵۸/۵ درصد آن ها مرد بودند. سندرم های کرونری حاد با ۵۳/۱ درصد شیوع، شایع ترین تشخیص بود. تحلیل همبستگی پیرسون نشان داد که همبستگی های معناداری بین سطوح PM_{10} و $PM_{2.5}$ با فشار خون، پارامترهای انعقادی (PT، PTT، INR) و پلاکت ها (و الکتروکاردیوگرافی) (شامل فاصله P-R، فاصله Q-T و کمپلکس QRS) وجود ندارد.

استنتاج: این مطالعه نشان داد که هیچ یک از همبستگی های بین غلظت PM_{10} یا $PM_{2.5}$ با فشار خون، پارامترهای انعقادی و پارامترهای الکتروکاردیوگرافی از نظر آماری معنی دار نبودند. یافته ها بر پیچیدگی تعاملات محیطی-بالینی تأکید می کنند و نیاز به مطالعات طولی با حجم نمونه بیش تر، طراحی های قوی تر و اندازه گیری های مکرر را برجسته می سازند.

واژه های کلیدی: آلودگی هوا، بیماری های قلبی عروقی، الکتروکاردیوگرافی

E-mail: esmatradmanesh33@gmail.com

مؤلف مسئول: عصمت رادمنش- دانشگاه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۱. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۲. استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۳. دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۴. استاد، مرکز تحقیقات آلودگی هوا و بیماری های تنفسی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۵. دکتری تخصصی بهداشت محیط، مرکز تحقیقات آلودگی هوا و بیماری های تنفسی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۶. دانشیار، گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۷. دانشیار، مرکز تحقیقات آلایندة های محیطی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۳/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۵/۳/۱۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۶/۷

مقدمه

آلودگی هوا به طور مداوم با افزایش بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) و مرگ و میر مرتبط با CVD مرتبط می‌باشد (۱). بار بیماری‌های قلبی عروقی منتسب به ذرات معلق (PM) همچنان یک نگرانی مهم در سلامت عمومی است (۲). مواجهه طولانی مدت با $PM_{2.5}$ (اندازه PM کم‌تر از 2.5 میکرومتر) منجر به افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود. این اثرات در سطوح بالاتر $PM_{2.5}$ بارزتر هستند (۳). تغییرات ناشی از آلودگی هوا در خواص الکتروفیزیولوژیکی قلب می‌تواند مسیری باشد که آلودگی هوا و حوادث قلبی عروقی را به هم مرتبط می‌کند (۴). اثرات پروترومبوتیک ذرات معلق ممکن است زمینه‌ساز ارتباط آلودگی هوا با افزایش خطرات بیماری‌های قلبی عروقی باشد (۵).

با توجه به نتایج مطالعات مختلف، قرار گرفتن در معرض ذرات معلق محیطی می‌تواند اثرات مستقیمی بر پارامترهای ECG و نشانگرهای تشخیصی انعقاد خون در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی داشته باشد. مکانیسم‌های زیربنایی این اثرات به طور کامل شناخته نشده‌اند و نیاز به تحقیقات بیش‌تر می‌باشد. با توجه به ضرورت انجام چنین مطالعاتی این پژوهش به بررسی اثرات ذرات معلق محیطی بر پارامترهای ECG و مارکرهای تشخیصی انعقادی در مبتلایان به بیماری‌های قلبی عروقی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تحلیلی-مقطعی، از نوع گذشته‌نگر بود که پس از ارائه پروتکل تحقیق به کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی آبادان و اخذ تأییدیه اخلاقی (IR.ABADANUMS.REC.1401.149)، انجام گرفت. جامعه آماری این پژوهش شامل بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی بود که طی در زمستان ۱۴۰۱ در بیمارستان‌های آموزشی وابسته به دانشگاه علوم

پزشکی شهر آبادان در جنوب غربی ایران بستری شده بودند. روش نمونه‌گیری در این مطالعه به صورت سرشماری بود. در این مطالعه تعداد ۲۷۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران، نتایج الکتروکاردیوگرام استاندارد ۱۲ اشتقاقی، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک هنگام پذیرش و نتایج آزمایش‌های انعقادی از پرونده بیماران استخراج شد. اطلاعات مربوط به PM_{10} (ذرات معلق با قطر کم‌تر از 10 میکرومتر) و $PM_{2.5}$ از اداره محیط زیست آبادان و سازمان محیط زیست خوزستان دریافت شد. غلظت PM در روزهای بستری بیماران در بیمارستان بررسی شد.

داده‌ها به نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ منتقل شدند. برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های آمار توصیفی استفاده گردید. از ضریب همبستگی پیرسون برای ارزیابی روابط بین غلظت PM_{10} و $PM_{2.5}$ با فشار خون، پارامترهای انعقادی و شاخص‌های الکتروکاردیوگرافی استفاده شد. سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌های آماری کم‌تر از 0.05 در نظر گرفته شد. از آنجا که همبستگی‌های چندگانه ارزیابی شدند، تصحیح بونفرونی (Bonferroni correction) برای کنترل میزان خطای نوع اول اعمال شد.

یافته‌ها و بحث

در این مطالعه مقطعی، ۲۷۵ بیمار مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، مورد ارزیابی قرار گرفتند. جمعیت مورد مطالعه عمدتاً از افراد میانسال و مسن تشکیل شده بود، با میانگین سنی 59.69 ± 14.49 سال، مردان با نسبت $58/5$ درصد غالب بودند. سندرم‌های کرونری حاد با $53/1$ درصد شیوع، برجسته‌ترین گروه را تشکیل داد (جدول شماره ۱). در مطالعه Nuvolone و همکاران، افزایش غلظت $PM_{2.5}$ با افزایش خطر حوادث حاد کرونری همراه بود که این یافته بر اهمیت کلینیکی مواجهه با ذرات ریز تأکید می‌کند (۶). همخوانی یافته‌های مطالعه حاضر با این مطالعه در

خصوص غلبه سندرم‌های کرونری در جمعیت مواجهه یافته با ذرات معلق، بر نقش بالقوه آلاینده‌های هوا در القای رویدادهای ایسکمیک دلالت دارد.

جدول شماره ۱: ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی پایه بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی

متغیر	طبقه‌بندی	تعداد (درصد)	میانگین ± انحراف معیار
سن (سال)	کمتر یا مساوی ۳۵	(۵۵/۱۵)	۵۹/۶۹ ± ۱۴/۴۹
	۳۶ تا ۶۵	(۵۸/۲)۱۶۰	
	بیش‌تر از ۶۵	(۳۶/۴)۱۰۰	
جنسیت	مرد	(۵۸/۵)۱۶۱	
	زن	(۴۱/۵)۱۱۴	
وضعیت تأهل	مجرد	(۱۹/۶)۵۴	
	متأهل	(۸۰/۴)۲۲۱	
پایماندهایی	فوت	(۱۵/۳)۴۲	
	بهبودی	(۸۴/۷)۲۲۳	
مدت بستری (روز)	کمتر یا مساوی ۷	(۹۰/۲)۴۶۸	۳۷/۰ ± ۳۷/۰
	بیش‌تر از ۷	(۹/۸)۳۷	
گروه تشخیصی	سندرم کرونری حاد	(۵۳/۱)۱۴۶	
	نارسایی قلبی	(۱۷/۵)۴۸	
	سایر شرایط قلبی	(۲۹/۵)۸۱	

میانگین پارامترهای بالینی، انعقادی، الکتروکاردیوگرافی و غلظت ریزگردهای محیطی در جدول شماره ۲، گزارش شده است.

جدول شماره ۳: میانگین متغیرهای بالینی، انعقادی، الکتروکاردیوگرافی و PM در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی

متغیر	انحراف معیار ± میانگین	مقدار نرمال	وضعیت
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)	۱۳۶/۱۲ ± ۳۱/۷۶	۹۰-۱۲۰	بالا تر از نرمال
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	۸۳/۰۵ ± ۲۰/۲۱	۶۰-۸۰	بالا تر از نرمال
زمان پورترومین (ثانیه)	۱۵/۱۵ ± ۶/۲۶	۱۱-۱۳	بالا تر از نرمال
زمان ترومبولاستین جزئی (ثانیه)	۴۰/۹۲ ± ۲۲/۲۶	۲۵-۴۰	در محدوده نرمال
نسبت نرمال‌شده بین‌المللی (INR)	۱/۴۲ ± ۲/۱۶	۱/۳-۰/۸	بالا تر از نرمال
تعداد پلاکت (هزار/میکرولیتر)	۲۲۴/۷۸ ± ۳۸/۴۰	۱۵۰-۴۵۰	در محدوده نرمال
فاصله PR (ثانیه)	۰/۲۰ ± ۰/۰۵	۰/۲-۰/۱۲	در محدوده نرمال
فاصله QT (ثانیه)	۰/۳۷ ± ۰/۰۶	کمتر از ۰/۴۵ ثانیه	در محدوده نرمال
ولتاژ QRS (میلی ولت)	۰/۸۳ ± ۰/۳۷	کمتر از ۱/۵ میلی ولت	در محدوده نرمال
PM ₁₀ (میکروگرم بر متر مکعب)	۷۳/۰۲ ± ۵۰/۶۸	>۴۵ (سازمان بهداشت جهانی)	بالا تر از استاندارد
PM _{2.5} (میکروگرم بر متر مکعب)	۱۷/۶۰ ± ۲۹/۰۲	>۱۵ (سازمان بهداشت جهانی)	بالا تر از استاندارد
ضریب جذب آئروسل نوری	۰/۳۰ ± ۰/۱۲	-	-

الکتروکاردیوگرافی از تحلیل همبستگی پیرسون استفاده گردید. نتایج این بررسی در جدول شماره ۳ خلاصه شده است. هیچ یک از همبستگی‌های بین غلظت PM₁₀ یا PM_{2.5} و فشار خون، پارامترهای انعقادی و پارامترهای الکتروکاردیوگرافی از نظر آماری معنی‌دار نبودند. مطالعه Niu و همکاران در سال ۲۰۲۲ ارتباط مثبتی بین قرار گرفتن طولانی مدت در معرض ذرات معلق و افزایش فشار خون، نشان داد (۷). در مطالعه ی Hantrakool در سال ۲۰۲۴ هیچ تفاوت معنی‌داری در افزایش پلاکت بین گروه‌های در معرض PM_{2.5} مشاهده نشد (۸). مطالعه Rich و همکاران نشان داد که ذرات معلق بیش‌تر بر فرکانس و ریتم قلبی، تا بر ولتاژ و مورفولوژی کمپلکس‌های ECG، تأثیر می‌گذارند (۹). پس از تصحیح بونفرونی، هیچ یک از همبستگی‌های بین غلظت PM₁₀ یا PM_{2.5} و فشار خون، پارامترهای انعقادی یا شاخص‌های الکتروکاردیوگرافی از نظر آماری معنی‌دار نبود.

جدول شماره ۳: ضرایب همبستگی پیرسون بین سطوح PM₁₀ و PM_{2.5} با پارامترهای بالینی، انعقادی و الکتروکاردیوگرافی در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی

متغیرهای مورد بررسی	ضریب همبستگی پیرسون (r)	P مقدار	فاصله اطمینان ۹۵ حد پایین	فاصله اطمینان ۹۵ حد بالا
PM ₁₀ - فشارخون سیستولیک	۰/۴۶/۰	۰/۵۰/۰	۱۲۹/۰	۲۱۹/۰
PM ₁₀ - فشارخون دیاستولیک	۰/۴۶/۰	۰/۴۰/۰	۱۲۹/۰	۲۱۹/۰
PT-PM ₁₀	۰/۴۲/۰	۰/۱۱۱/۰	۰/۳۳/۰	۰/۳۰۹/۰
PTT-PM ₁₀	۰/۱۲۷/۰	۰/۱۵۵/۰	۰/۴۸/۰	۰/۲۹۴/۰
INR-PM ₁₀	۰/۵۵/۰	۰/۵۳۹/۰	۰/۱۲/۰	۰/۲۳۷/۰
PLT-PM ₁₀	۰/۱۰۵/۰	۰/۲۴۲/۰	۰/۰۷۱/۰	۰/۲۷۴/۰
PM ₁₀ - فاصله PR	۰/۰۶۸/۰	۰/۴۴۶/۰	۰/۲۴/۰	۰/۱۰۷/۰
PM ₁₀ - فاصله QT	۰/۱۴۸/۰	۰/۰۹۷/۰	۰/۳۱۴/۰	۰/۰۲۷/۰
PM ₁₀ - ولتاژ QRS	۰/۰۲۰/۰	۰/۸۲۱/۰	۰/۱۵۴/۰	۰/۱۹۴/۰
PM _{2.5} - فشارخون سیستولیک	۰/۰۷۰/۰	۰/۳۳۷/۰	۰/۱۰۶/۰	۰/۲۴۱/۰
PM _{2.5} - فشارخون دیاستولیک	۰/۰۵۷/۰	۰/۵۴۴/۰	۰/۱۱۸/۰	۰/۲۲۹/۰
PT-PM _{2.5}	۰/۱۴۵/۰	۰/۱۰۵/۰	۰/۰۳۰/۰	۰/۳۱۱/۰
PTT-PM _{2.5}	۰/۱۲۴/۰	۰/۱۶۵/۰	۰/۰۵۱/۰	۰/۲۹۲/۰
INR-PM _{2.5}	۰/۰۳۹/۰	۰/۶۶۶/۰	۰/۱۳۶/۰	۰/۲۱۲/۰
PLT-PM _{2.5}	۰/۱۲۳/۰	۰/۱۶۹/۰	۰/۰۵۲/۰	۰/۲۹۱/۰
PM _{2.5} - فاصله PR	۰/۰۵۳/۰	۰/۵۵۴/۰	۰/۲۲۵/۰	۰/۱۲۲/۰
PM _{2.5} - فاصله QT	۰/۱۵۳/۰	۰/۰۸۵/۰	۰/۳۱۹/۰	۰/۰۲۱/۰
PM _{2.5} - ولتاژ QRS	۰/۰۵۲/۰	۰/۵۵۴/۰	۰/۱۳۳/۰	۰/۲۴۴/۰

یکی از محدودیت‌های اصلی این مطالعه، مربوط به اندازه‌گیری مواجهه است که سطوح آلودگی هوا از

به منظور بررسی ارتباط بین سطوح ذرات معلق PM₁₀ و PM_{2.5} با پارامترهای بالینی، انعقادی و

منظر جنسیتی، مردان غالب بودند. سندرم‌های کرونری حاد برجسته‌ترین گروه تشخیصی را تشکیل می‌دادند. تحلیل همبستگی نشان داد که هیچ یک از همبستگی‌های بین غلظت PM_{10} یا $PM_{2.5}$ و فشار خون، پارامترهای انعقادی و پارامترهای الکتروکاردیوگرافی از نظر آماری معنی‌دار نبودند. در مجموع، این مطالعه به درک بهتر وضعیت مواجهه با آلودگی هوا در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی کمک می‌کند و زمینه‌ای برای مطالعات آینده با طراحی‌های قوی‌تر فراهم می‌آورد.

ایستگاه‌های سنجش ثابت به دست آمد. حجم نمونه نیز ممکن است قدرت آماری کافی برای شناسایی همبستگی‌های ضعیف تا متوسط را نداشته باشد. انجام مطالعات طولی و کوهورت با دوره پیگیری طولانی مدت برای ارزیابی اثرات مزمن مواجهه با آلودگی هوا بر پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی ضروری است. به طور خلاصه این مطالعه مقطعی بر روی بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی نشان داد که جمعیت مورد مطالعه عمدتاً از افراد میانسال و مسن تشکیل شده بود که از

References

- 1- Aryal A, Harmon AC, Dugas TR. Particulate matter air pollutants and cardiovascular disease: Strategies for intervention. *Pharmacol Ther* 2021;223:107890 PMID: 33992684.
- 2- Tang H, Huang J, Lin H, Zhang X, Yang Q, Luo N, et al. The global burden and biomarkers of cardiovascular disease attributable to ambient particulate matter pollution. *J Transl Med* 2025;23(1):359 PMID: 40121471.
- 3- Liang F, Liu F, Huang K, Yang X, Li J, Xiao Q, et al. Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Cardiovascular Disease in China. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(7):707-717 PMID: 32081278.
- 4- Zhang S, Breitner S, Cascio WE, Devlin RB, Neas LM, Diaz-Sanchez D, et al. Short-term effects of fine particulate matter and ozone on the cardiac conduction system in patients undergoing cardiac catheterization. *Part Fibre Toxicol* 2018;15(1):38 PMID: 30305173.
- 5- Zhang Z, Chan TC, Guo C, Chang LY, Lin C, Chuang YC, et al. Long-term exposure to ambient particulate matter ($PM_{2.5}$) is associated with platelet counts in adults. *Environ Pollut* 2018;240:432-439 PMID: 29753251.
- 6- Nuvolone D, Balzi D, Chini M, Scala D, Giovannini F, Barchielli A. Short-term association between ambient air pollution and risk of hospitalization for acute myocardial infarction: results of the cardiovascular risk and air pollution in Tuscany (RISCAT) study. *Am J Epidemiol* 2011;174(1):63-71 PMID: 21597098.
- 7- Niu Z, Duan Z, Yu H, Xue L, Liu F, Yu D, et al. Association between long-term exposure to ambient particulate matter and blood pressure, hypertension: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res* 2023;33(3):268-283.
- 8- Hantrakool S, Sriwichai M, Shaengkhamnang B, Leetrakool N, Niprapan P, Kawichai S, et al. The effects of ambient particulate matter air pollution on platelets and hemostasis. *Front Public Health* 2024;12:1410406 PMID: 39091522.
- 9- Rich DQ, Kipen HM, Huang W, Wang G, Wang Y, Zhu P, et al. Association between changes in air pollution levels during the Beijing Olympics and biomarkers of inflammation and thrombosis in healthy young adults. *JAMA* 2012;307(19):2068-2078 PMID: 22665106.