

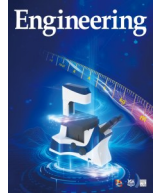


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/eng](http://www.elsevier.com/locate/eng)



Research  
Clinical Engineering—Article

## 基于一种全新的优化多变量非等距模型对中国汉族成人左心室多普勒超声心动图测值生理性变异的校正方法

姚桂华<sup>a,b</sup>, 陈湘云<sup>b</sup>, 杨文静<sup>b</sup>, 张青<sup>b</sup>, 刘静<sup>c</sup>, 梁欢<sup>b</sup>, 孙慧<sup>b</sup>, 许耀<sup>b</sup>, 王丽<sup>b</sup>, 徐金锋<sup>d</sup>, 张澄<sup>a</sup>, 孙丰荣<sup>e</sup>, 张梅<sup>a</sup>, 曾雪迎<sup>f,\*</sup>, 张运<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research, Chinese Ministry of Education & Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research, Chinese National Health Commission and Chinese Academy of Medical Sciences & the State and Shandong Province Joint Key Laboratory of Translational Cardiovascular Medicine & Department of Cardiology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China

<sup>b</sup> Department of Cardiology, Qilu Hospital (Qingdao), Shandong University, Qingdao 266053, China

<sup>c</sup> Department of Biostatistics, School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China

<sup>d</sup> Ultrasonography Department, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China

<sup>e</sup> School of Microelectronics, Shandong University, Jinan 250101, China

<sup>f</sup> School of Mathematical Sciences, Ocean University of China, Qingdao 266100, China

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 10 November 2020

Revised 7 March 2021

Accepted 10 March 2021

Available online 4 June 2021

#### 关键词

多普勒超声心动图

生理性变异

非等距模型

正常参考值

#### 摘要

多数左心室(LV)多普勒超声心动图参数测值随年龄和性别显著变化,因此有必要对其生理性差异进行校正。本研究旨在验证:不同的多普勒参数测值与生物学特征变量间呈异速非线性相关,且其校正指数与校正指数各不同。共测量了1224名健康成人的23个LV多普勒参数。随机选择70%数据(A组)建立优化多变量非线性模型(OMAM),在30%数据(B组)和183名超重人群数据(C组)中验证OMAM的可靠性,并与基于体表面积(BSA)的单变量等距模型(SVIM)进行比较。结果显示,校正前,23个LV多普勒参数均与一个或多个生物学特征变量显著相关,B组中47.8%(11/23)的参数存在性别间差异,经OMAM校正后,81.8%(9/11)的参数消除了性别间差异。OMAM对B组和C组数据的校正成功率分别为100%(23/23)和82.6%(19/23),建立了独立于生物学特征变量的多普勒参数的OMAM参考值,而基于BSA的SVIM校正成功率为零。不同的LV多普勒参数与一个或多个生物学特征变量呈异速非线性相关;本研究建立的OMAM成功校正了因生物学特征变量差异对健康和超重人群多普勒测值的生理性影响,其校正效果显著优于传统的SVIM。然而,OMAM针对其他种族、肥胖和疾病状态人群的适用性仍需进一步探究。

© 2022 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

过去几十年,多普勒超声心动图在各种心血管疾病的早期识别、严重程度定量、治疗决策和预后评估等方面获得了广泛的临床应用[1]。然而,与M型超声心动图和二

维超声心动图(2DE)相比,多普勒超声心动图的标准化合受到关注较少。截至目前,尚没有国际指南推荐多普勒超声心动图的正常参考值,而在15年前,美国超声心动图学会(ASE)和欧洲超声心动图协会就推荐了M型和二维超声心动图参数的参考值[2]。其原因主要是由于成人多

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: [zxying@ouc.edu.cn](mailto:zxying@ouc.edu.cn) (X. Zeng), [zhangyun@sdu.edu.cn](mailto:zhangyun@sdu.edu.cn) (Y. Zhang).

2095-8099/© 2022 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

英文原文: *Engineering* 2022, 16(9): 115–122

引用本文: Guihua Yao, Xiangyun Chen, Wenjing Yang, Qing Zhang, Jing Liu, Huan Liang, Hui Sun, Yao Xu, Li Wang, Jinfeng Xu, Cheng Zhang, Fengrong Sun, Mei Zhang, Xueying Zeng, Yun Zhang. Correction of Left Ventricular Doppler Echocardiographic Measurements for Physiological Variances Using a Novel Optimized Multivariable Allometric Model in Healthy Chinese Han Adults. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2021.05.007>

普勒超声心动图缺乏可靠的和系统性的正常参考值。最近发表的几项大样本、前瞻性和多中心的研究如NORRE、EMINCA和JAMP [3-5]引起了人们对超声心动图领域的高度重视。这几项研究中的一个重要发现是：大多数多普勒参数测值随年龄和性别显著变化，导致健康受试者的测值分布区间大，难以确定统一的正常和异常的临界阈值。在引起健康受试者多普勒测值变化的诸多因素中，由性别、年龄、身高、体重和心率引起的生理性变化可能起重要作用，因此临床上亟需探索一种校正方法对多普勒参数的生理性变异进行校正。虽然Z分数已广泛用于生长发育期儿童的多普勒测值的标准化[6-7]，但其显然不适用于成年人。

最近，我们提出了一种优化的多变量非等距模型(OMAM)成功用于健康汉族成人的2DE参数的校正[8]。LV的功能参数受其结构参数的影响，LV多普勒参数的性别差异可归因于体型的差异，而已知心率会影响多普勒参数测值。因此本研究旨在：①验证不同LV多普勒测值与生物学特征变量间呈异速非线性相关的假设，且其校正常数和校正指数各不相同；②基于OMAM建立LV多普勒参数的校正方程；③基于OMAM建立LV多普勒参数校正值的参考标准；④评估OMAM在超重人群中的适用性；⑤与基于体表面积(BSA)的单变量等距模型(SVIM)进行比较。

## 2. 方法

### 2.1. 研究人群

正如我们在已发表的EMINCA研究中所报道的[4,9]，本研究包括了43个实验室的1394名健康中国汉族成年志愿者。采用飞利浦iE33 (Philips Ultrasound, Bothell, WA, USA)或GE Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway)彩色多普勒超声诊断仪采集多普勒数据。为保证超声心动图数据采集和测量的标准化，由两个核心实验室(山东大学齐鲁医院和四川省人民医院)对每个参与研究的实验室超声医生进行培训，熟悉研究方案并根据ASE和欧洲心血管影像协会(EACVI)指南获得标准图像和测值[1,10]。所有LV多普勒参数均由两个核心实验室的两名经验丰富的超声医生完成审核与测量。

由于本研究旨在消除生物学特征变量的差异，利用OMAM校正LV多普勒参数并建立正常参考值标准，为避免超重和肥胖的潜在病理性影响，我们选择了1224名体重指数(BMI)低于 $25.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的受试者进行数学和统计学分析。为了建立可靠稳定的校正模型，受试者被随机分

为两组：A组(70%,  $n = 857$ )用于23个LV多普勒参数OMAM方程的建立；B组(30%,  $n = 367$ )用于验证OMAM方程的可靠性。OMAM方程的适用性也在183名无已知心血管疾病的超重( $\text{BMI} = 25.0 \sim 29.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )受试者中进行了测试(C组)。

研究方案经所有参与中心的伦理委员会批准，并获得所有受试者的知情同意。EMINCA研究在中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org>)进行了注册，中国临床试验注册中心是世界卫生组织国际临床试验注册平台的授权组织。

### 2.2. 数学和统计学分析

通过A组中每个LV多普勒参数的未校正值( $Y_u$ )与年龄(Age)、身高(H)、体重(W)和心率(HR)间的相关关系散点趋势图，发现大多数LV多普勒测值与年龄、身高、体重和心率中的一个或多个变量呈非线性相关。假设每个LV多普勒参数的预测值( $Y_p$ )与年龄、身高、体重和心率间的关系符合方程： $Y_p = a \cdot \text{Age}^w \cdot H^x \cdot W^y \cdot \text{HR}^z$ ，其中， $a$ 是校正常数， $w$ 、 $x$ 、 $y$ 和 $z$ 分别是Age、H、W和HR的校正指数。由于A组和B组中的14/23(60.9%)LV多普勒参数存在显著的性别差异，因此我们首先将性别作为虚拟变量，与其他生物学特征变量一起构建方程，回归发现性别对 $Y_p$ 值没有显著影响。这表明性别对多普勒测值的影响主要是由男性和女性间体型变量的差异引起的。由于BMI和BSA都是根据身高和体重计算而来，为避免其与身高、体重的作用混叠，该模型未将BMI和BSA作为自变量引入OMAM方程中。

通过对方程两侧进行对数变换，指数方程转换为线性方程进行回归分析： $L_n(Y_p) = L_n(a) + w \cdot L_n(\text{Age}) + x \cdot L_n(H) + y \cdot L_n(W) + z \cdot L_n(\text{HR})$ 。采用逐步线性回归的方法分别确定年龄、身高、体重和心率的显著性，并计算每个LV多普勒参数所对应的校正常数 $a$ 与校正指数 $w$ 、 $x$ 、 $y$ 和 $z$ 。再将常数和指数的回归结果代入初始指数公式 $Y_p = a \cdot \text{Age}^w \cdot H^x \cdot W^y \cdot \text{HR}^z$ ，可以得到多普勒参数的预测值 $Y_p$ 。多普勒参数的校正值( $Y_c$ )定义为 $Y_u$ 与 $Y_p$ 的比值： $Y_c = Y_u / Y_p$  [8,11]。并在1224名受试者中进行传统的基于BSA的SVIM校正，校正值定义为： $Y_c = Y_u / \text{BSA}$ ，其中，BSA采用Du Bois公式[12]计算。

对A组中建立的OMAM方程的可靠性分别在B组和C组中进行验证。采用双变量Pearson相关检验分析校正值与未校正值、生物学特征变量间的相关性。理论上，理想的多普勒参数生理性差异的校正方法应满足两个条件

[8,11]: 第一, 由于OMAM方程中考虑了所有具有统计学意义的生物学特征变量的影响, 校正值应独立于年龄、身高、体重和心率; 第二, 由于因生理性差异所引起的多普勒参数的变异在未校正多普勒测值中的比重较小, 校正值和未校正值间应保持显著相关。因此, 本研究制定了校正成功的两项严格标准: ①校正值与每个生物学特征变量间不存在显著的统计学 ( $P < 0.05$ ) 和生物学 ( $r > 0.20$  或  $r < -0.20$ ) 意义上的残余相关; ②校正值与未校正值间保持显著相关 ( $P < 0.05$ )。

多普勒参数正态性分布采用Kolmogorov-Smirnov进行检验, 数据以平均值 $\pm$ 标准差(SD)表示。双变量Pearson相关检验用于校正值与未校正值、校正值与生物学特征变量间的相关性分析。独立样本的非配对 $t$ 检验用于分析校正值和未校正值的性别差异。所有统计学分析均采用SPSS 23.0软件(SPSS, Inc, Chicago, IL)进行, 双尾 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

### 3. 结果

研究人群的人口统计学特征如表1与附录A中的表S1所示。A组和B组在年龄、生物学特征变量、血压或心率均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。C组BMI为( $26.3 \pm 1.2$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$  ( $25.0 \sim 29.7 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ), C组的身高、体重、BMI、BSA和血压均显著高于A组 ( $P < 0.01$ )。多普勒参数的未校正值和校正值均服从正态分布。

表1 A组和B组受试者的人口统计学特征

Characteristics	Group A (n=857)	Group B (n=367)	P values
Age (years)	47.0 $\pm$ 16.2	47.0 $\pm$ 16.2	0.961
Height (cm)	165.2 $\pm$ 8.1	165.3 $\pm$ 7.9	0.819
Weight (kg)	60.2 $\pm$ 8.6	60.4 $\pm$ 8.4	0.705
BMI ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	22.0 $\pm$ 1.9	22.0 $\pm$ 1.9	0.665
BSA ( $\text{m}^2$ )	1.66 $\pm$ 0.15	1.66 $\pm$ 0.15	0.732
SBP (mmHg)	118.1 $\pm$ 10.4	117.8 $\pm$ 10.4	0.693
DBP (mmHg)	74.8 $\pm$ 7.4	75.2 $\pm$ 7.0	0.360
HR (bpm)	72.4 $\pm$ 8.1	72.7 $\pm$ 8.4	0.608

Data were expressed as mean  $\pm$  SD. SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; bpm: beats per minute. 1 mmHg = 133.3 Pa.

#### 3.1. 基于A组构建OMAM方程

如表2所示, A组中不同LV多普勒参数与一个或多个生物特征变量间呈异速非线性相关, 且其校正常数和校正指数各不相同。在23个LV多普勒参数中, 有6个参数与年龄、身高和体重呈异速相关, 6个参数与年龄和心率呈异速相关, 三个参数与年龄、身高、体重和心率呈异速相关,

两个参数与年龄、身高和心率呈异速相关, 两个参数与年龄和身高呈异速相关, 一个参数与身高和心率呈异速相关, 一个参数与年龄、体重和心率呈异速相关, 一个参数只与年龄呈异速相关, 还有一个参数只与心率呈异速相关。

#### 3.2. 基于B组验证OMAM方程

如表2所示, 将OMAM方程应用于B组, 23个LV多普勒参数的校正值和未校正值之间显著相关 ( $r = 0.680 \sim 0.989, P < 0.001$ ); 23个参数的校正值与每个生物学特征变量间的残余相关性在统计学上 ( $P < 0.05$ ) 和生物学上 ( $r > 0.20$  或  $r < -0.20$ ) 均不显著。因此, 根据该研究设定的判断标准, 采用OMAM的校正成功率为100%。此外, 与未校正值相比, 校正值的变异系数显著降低 ( $23.8 \pm 4.6\%$  vs  $25.9 \pm 5.8\%$ ,  $P < 0.001$ , 附录A中的表S2)。多普勒参数测值经OMAM校正后其均值均接近于1。

#### 3.3. OMAM校正对多普勒参数测值性别差异的影响

在B组11/23 (47.8%)的未校正值存在显著的性别差异 ( $P < 0.05$ )。经OMAM方程校正后, 9/11 (81.8%)的参数性别差异消除。尽管二尖瓣环侧壁处收缩期速度 (Lateral  $s'$ ) 和二尖瓣环平均收缩期速度 (Average  $s'$ ) 这两个参数的校正值仍然存在性别间差异, 但其差异的绝对值很小 (表3)。

#### 3.4. OMAM方程在超重人群中的应用

如表4所示, 23个LV多普勒参数的OMAM校正值与未校正值间显著相关 ( $r = 0.748 \sim 0.992, P < 0.001$ )。其中, 4个多普勒参数的校正值与一个或多个生物学特征变量间的残余相关性在统计学上 ( $P < 0.05$ ) 和生物学上 ( $r > 0.20$  或  $r < -0.20$ ) 均具有显著性, 在超重组OMAM的校正成功率为82.6% (19/23)。

#### 3.5. 基于BSA单一变量的SVIM校正

如表S3所示, 全部23个LV多普勒参数校正前均与一个或多个生物学特征变量间呈显著相关。采用基于BSA单一变量的SVIM进行校正后, 全部23个参数的校正值和生物学特征变量间仍然存在统计学和生物学上的显著残余相关性, SVIM的校正成功率为零。值得注意的是, 23个校正值与BSA间的相关系数绝对值相较于校正前都有所增加, 这表明基于BSA单一变量的SVIM校正方法会导致过度校正现象。以二尖瓣舒张早期与舒张晚期峰值速度比 ( $E/A$ ) 和二尖瓣舒张早期速度与平均二尖瓣环舒张早期速度比 (平均  $E/e'$ ) 两个参数为例, 未校正的  $E/A$  值、平均  $E/e'$  值均与年龄显著相关 [图1 (a) 和 (b)]。



表2 基于A组建立的OMAM方程及B组的验证结果

OMAM equations	OMAM-corrected values (mean $\pm$ SD)	Correlations with OMAM-corrected values ( $r$ ; $P$ values)				
		$Y_u$	Age	$H$	$W$	HR
$E/(403.026 \cdot \text{Age}^{-0.214} \cdot H^{-1.051})$	1.024 $\pm$ 0.220	0.932, <0.001	-0.045, 0.385	0.014, 0.790	-0.024, 0.643	-0.043, 0.430
$A/(19.106 \cdot \text{Age}^{0.419} \cdot H^{-1.598} \cdot W^{0.322} \cdot \text{HR}^{0.441})$	1.034 $\pm$ 0.262	0.794, <0.001	-0.048, 0.358	0.040, 0.442	0.016, 0.766	0.155, 0.004
$E/A/(13.450 \cdot \text{Age}^{-0.622} \cdot H^{0.752} \cdot W^{-0.411} \cdot \text{HR}^{-0.505})$	1.035 $\pm$ 0.323	0.754, <0.001	-0.002, 0.968	-0.017, 0.751	-0.031, 0.565	0.035, 0.519
$DT/(627.661 \cdot \text{Age}^{0.052} \cdot \text{HR}^{-0.360})$	1.021 $\pm$ 0.270	0.984, <0.001	0.104, 0.056	0.082, 0.133	0.043, 0.428	-0.029, 0.594
$A-d/(704.861 \cdot \text{HR}^{-0.364})$	0.992 $\pm$ 0.288	0.989, <0.001	0.011, 0.839	0.001, 0.991	0.033, 0.547	0.038, 0.482
$Ar-d/(254.933 \cdot \text{Age}^{0.099} \cdot \text{HR}^{-0.288})$	1.016 $\pm$ 0.228	0.975, <0.001	-0.052, 0.344	0.056, 0.310	0.106, 0.055	0.073, 0.183
$\text{Septal } s'/(0.162 \cdot \text{Age}^{-0.067} \cdot H^{0.560} \cdot \text{HR}^{0.317})$	1.016 $\pm$ 0.218	0.969, <0.001	-0.042, 0.443	0.087, 0.108	0.074, 0.172	-0.084, 0.122
$\text{Septal } e'/(0.232 \cdot \text{Age}^{-0.503} \cdot H^{1.557} \cdot W^{-0.565})$	1.026 $\pm$ 0.263	0.727, <0.001	0.045, 0.390	-0.066, 0.207	-0.058, 0.268	-0.024, 0.654
$\text{Septal } a'/(0.043 \cdot \text{Age}^{0.296} \cdot H^{0.595} \cdot \text{HR}^{0.276})$	1.005 $\pm$ 0.220	0.896, <0.001	-0.079, 0.143	0.039, 0.467	0.033, 0.544	-0.039, 0.473
$\text{Septal } E/e'/(92410.880 \cdot \text{Age}^{0.290} \cdot H^{-2.425} \cdot W^{0.490})$	1.040 $\pm$ 0.279	0.863, <0.001	-0.025, 0.636	0.064, 0.222	0.047, 0.373	-0.005, 0.931
$\text{Lateral } s'/(0.178 \cdot \text{Age}^{-0.179} \cdot H^{1.200} \cdot W^{-0.338})$	1.017 $\pm$ 0.240	0.935, <0.001	0.025, 0.637	0.095, 0.068	0.109, 0.037	0.029, 0.596
$\text{Lateral } e'/(101.089 \cdot \text{Age}^{-0.546})$	1.013 $\pm$ 0.246	0.727, <0.001	0.037, 0.475	-0.008, 0.879	-0.068, 0.192	-0.053, 0.323
$\text{Lateral } a'/(0.733 \cdot \text{Age}^{0.327} \cdot \text{HR}^{0.307})$	1.026 $\pm$ 0.275	0.908, <0.001	-0.073, 0.178	0.013, 0.804	0.033, 0.537	0.016, 0.762
$\text{Lateral } E/e'/(16713.967 \cdot \text{Age}^{0.309} \cdot H^{-2.033} \cdot W^{0.334})$	1.062 $\pm$ 0.342	0.892, <0.001	-0.031, 0.552	0.054, 0.305	0.024, 0.643	0.039, 0.472
$\text{Average } s'/(0.091 \cdot \text{Age}^{-0.126} \cdot H^{1.022} \cdot W^{-0.216} \cdot \text{HR}^{0.186})$	1.107 $\pm$ 0.222	0.947, <0.001	-0.010, 0.854	0.099, 0.068	0.116, 0.032	-0.047, 0.385
$\text{Average } e'/(0.610 \cdot \text{Age}^{-0.510} \cdot H^{1.334} \cdot W^{-0.479})$	1.012 $\pm$ 0.226	0.680, <0.001	0.040, 0.447	-0.059, 0.260	-0.040, 0.450	-0.046, 0.398
$\text{Average } a'/(0.474 \cdot \text{Age}^{0.303} \cdot W^{0.130} \cdot \text{HR}^{0.302})$	1.004 $\pm$ 0.211	0.878, <0.001	-0.082, 0.130	0.023, 0.674	0.005, 0.923	-0.013, 0.814
$\text{Average } E/e'/(33256.317 \cdot \text{Age}^{0.300} \cdot H^{-2.188} \cdot W^{0.397})$	1.047 $\pm$ 0.276	0.858, <0.001	-0.036, 0.494	0.069, 0.252	0.033, 0.530	0.017, 0.760
$IVRT/(445.412 \cdot \text{Age}^{0.118} \cdot \text{HR}^{-0.528})$	1.030 $\pm$ 0.271	0.957, <0.001	-0.028, 0.601	0.014, 0.789	-0.020, 0.713	0.118, 0.029
$IVCT/(162.552 \cdot \text{Age}^{0.054} \cdot \text{HR}^{-0.255})$	1.048 $\pm$ 0.239	0.988, <0.001	-0.070, 0.198	0.052, 0.334	0.019, 0.719	0.086, 0.111
$LVET/(4027.898 \cdot H^{-0.316} \cdot \text{HR}^{0.236})$	1.002 $\pm$ 0.101	0.955, <0.001	-0.047, 0.389	0.097, 0.074	0.063, 0.247	0.058, 0.288
$LVOT-v/(0.221 \cdot \text{Age}^{0.075} \cdot \text{HR}^{0.279})$	1.043 $\pm$ 0.228	0.982, <0.001	0.051, 0.351	-0.097, 0.073	-0.061, 0.258	-0.074, 0.172
$AV-v/(15.287 \cdot \text{Age}^{0.047} \cdot H^{-0.528})$	1.020 $\pm$ 0.179	0.981, <0.001	0.025, 0.628	-0.071, 0.173	-0.042, 0.426	-0.007, 0.898

$E$ : peak velocity of early diastolic mitral inflow;  $A$ : peak velocity of late diastolic mitral inflow;  $E/A$ : ratio of peak velocities of early to late diastolic mitral inflow;  $DT$ : deceleration time of E wave;  $A-d$ : time duration of late diastolic mitral inflow;  $Ar-d$ : time duration of atrial reversal wave from right upper pulmonary venous;  $s'$ : systolic velocity of mitral annulus;  $e'$ : early diastolic velocity of mitral annulus;  $a'$ : late diastolic velocity of mitral annulus;  $E/e'$ : ratio of early diastolic velocities of mitral inflow to mitral annulus;  $IVRT$ : isovolumetric relaxation time;  $IVCT$ : isovolumetric contraction time;  $LVET$ : left ventricular ejection time;  $LVOT-v$ : peak systolic flow velocity of left ventricular outflow tract;  $AV-v$ : peak systolic flow velocity of aortic valve.

采用SVIM方法校正后,  $E/A$ -SVIM、平均 $E/e'$ -SVIM仍然与年龄呈显著相关[图1(c)和(d)]。而采用OMAM方法则成功消除了 $E/A$ -OMAM、平均 $E/e'$ -OMAM与年龄之间的相关性[图1(e)和(f)]。

## 4. 讨论

本研究对1224名健康受试者共23个LV多普勒参数进行了分析,发现大多数参数与年龄、身高、体重和心率以不同校正常数和校正指数呈异速非线性相关。在70%的研究人群中建立了一系列OMAM校正方程,在剩余30%的研究人群和超重人群中验证了其可靠性,均有较高的校正成功率。最终为23个LV多普勒参数建立了校正值的参考标准,这是首次提出用于校正成年人群LV多普勒参数的多变量数学模型。

### 4.1. 多普勒超声心动图参数的校正

虽然多普勒超声心动图问世已经有60多年[13],但对多普勒参数测值进行生理性变异校正的研究仅限于儿科。针对儿童得出的校正方法显然不适用于成年人[6-7,14]。基于心脏参数与体型变量呈线性相关的假设,SVIM通常应用于多数儿科研究[15]。由于计算BSA的Du Bois公式[12]包含了身高和体重两个体型变量,长期以来BSA被认为是校正心血管参数最合适的体型变量。本研究发现,采用BSA单变量的SVIM方法对23个LV多普勒参数校正后,校正值与BSA本身之间的残余相关性均增加,这表明SVIM存在过度校正,校正成功率为零。因此,BSA并非校正LV多普勒参数生理性变异的理想变量。

我们在本研究中首次提出新的假设:健康成人的LV多普勒参数和生物学特征变量之间的关系遵循多变量指数方程。结果亦证实了不同的LV多普勒参数与一个或多个生物学特征变量间呈异速非线性相关,而且校正常数和校正

表3 B组多普勒参数未校正值和OMAM校正值的性别差异

Parameters	Uncorrected values (mean $\pm$ SD)			OMAM-corrected values (mean $\pm$ SD)		
	Men ( $n = 174$ )	Women ( $n = 193$ )	<i>P</i> values	Men ( $n = 174$ )	Women ( $n = 193$ )	<i>P</i> values
$E$ ( $m \cdot s^{-1}$ )	0.812 $\pm$ 0.189	0.904 $\pm$ 0.195	<0.001	1.005 $\pm$ 0.219	1.041 $\pm$ 0.219	0.110
$A$ ( $m \cdot s^{-1}$ )	0.668 $\pm$ 0.193	0.714 $\pm$ 0.218	0.033	1.031 $\pm$ 0.261	1.037 $\pm$ 0.263	0.820
$E/A$	1.322 $\pm$ 0.506	1.376 $\pm$ 0.506	0.310	1.019 $\pm$ 0.340	1.049 $\pm$ 0.307	0.390
DT (ms)	171.0 $\pm$ 46.9	164.8 $\pm$ 44.6	0.202	1.035 $\pm$ 0.275	1.009 $\pm$ 0.266	0.370
A-d (ms)	148.1 $\pm$ 41.8	147.9 $\pm$ 43.4	0.958	0.988 $\pm$ 0.280	0.996 $\pm$ 0.295	0.815
Ar-d (ms)	111.0 $\pm$ 25.5	110.4 $\pm$ 23.5	0.819	1.018 $\pm$ 0.239	1.014 $\pm$ 0.217	0.871
Septal $s'$ ( $cm \cdot s^{-1}$ )	8.920 $\pm$ 1.877	8.415 $\pm$ 1.847	0.010	1.033 $\pm$ 0.217	1.001 $\pm$ 0.218	0.178
Septal $e'$ ( $cm \cdot s^{-1}$ )	9.989 $\pm$ 3.028	10.312 $\pm$ 3.115	0.315	1.004 $\pm$ 0.252	1.046 $\pm$ 0.272	0.124
Septal $a'$ ( $cm \cdot s^{-1}$ )	9.292 $\pm$ 2.265	8.726 $\pm$ 2.062	0.013	1.020 $\pm$ 0.230	0.992 $\pm$ 0.210	0.249
Septal $E/e'$	8.672 $\pm$ 2.665	9.357 $\pm$ 2.854	0.019	1.040 $\pm$ 0.274	1.040 $\pm$ 0.285	0.991
Lateral $s'$ ( $cm \cdot s^{-1}$ )	11.066 $\pm$ 2.873	10.204 $\pm$ 2.277	0.002	1.048 $\pm$ 0.260	0.990 $\pm$ 0.216	0.020
Lateral $e'$ ( $cm \cdot s^{-1}$ )	13.089 $\pm$ 3.859	13.284 $\pm$ 3.918	0.633	1.004 $\pm$ 0.244	1.021 $\pm$ 0.248	0.504
Lateral $a'$ ( $cm \cdot s^{-1}$ )	9.772 $\pm$ 2.826	9.621 $\pm$ 2.794	0.609	1.026 $\pm$ 0.272	1.025 $\pm$ 0.279	0.976
Lateral $E/e'$	6.657 $\pm$ 2.346	7.312 $\pm$ 2.553	0.011	1.053 $\pm$ 0.340	1.069 $\pm$ 0.345	0.654
Average $s'$ ( $cm \cdot s^{-1}$ )	9.993 $\pm$ 2.119	9.310 $\pm$ 1.794	0.001	1.133 $\pm$ 0.234	1.084 $\pm$ 0.210	0.042
Average $e'$ ( $cm \cdot s^{-1}$ )	11.543 $\pm$ 3.227	11.798 $\pm$ 3.276	0.454	0.995 $\pm$ 0.217	1.027 $\pm$ 0.232	0.174
Average $a'$ ( $cm \cdot s^{-1}$ )	9.530 $\pm$ 2.268	9.174 $\pm$ 2.079	0.118	1.009 $\pm$ 0.221	0.999 $\pm$ 0.203	0.645
Average $E/e'$	7.411 $\pm$ 2.159	8.120 $\pm$ 2.490	0.004	1.040 $\pm$ 0.264	1.052 $\pm$ 0.287	0.664
IVRT (ms)	74.500 $\pm$ 16.800	74.100 $\pm$ 21.800	0.861	1.025 $\pm$ 0.227	1.034 $\pm$ 0.305	0.757
IVCT (ms)	70.200 $\pm$ 16.000	70.300 $\pm$ 16.400	0.963	1.043 $\pm$ 0.231	1.053 $\pm$ 0.248	0.707
LVET (ms)	289.500 $\pm$ 27.500	295.900 $\pm$ 31.200	0.038	0.996 $\pm$ 0.096	1.007 $\pm$ 0.104	0.345
LVOT-v ( $m \cdot s^{-1}$ )	0.985 $\pm$ 0.211	1.029 $\pm$ 0.237	0.061	1.024 $\pm$ 0.210	1.061 $\pm$ 0.241	0.135
AV-v ( $m \cdot s^{-1}$ )	1.211 $\pm$ 0.222	1.301 $\pm$ 0.225	<0.001	1.001 $\pm$ 0.182	1.037 $\pm$ 0.174	0.055

指数各不相同。根据预设的校正效能判断标准，OMAM模型对23个LV多普勒参数的校正成功率为100%。

#### 4.2. 生物学特征变量对OMAM的影响

多项对健康成人的研究表明，年龄和性别对血流和组织多普勒参数测值具有显著影响[3-5,16]。在我们近期发表的EMINCA研究中[4]，男女分别超过40%、80%的血流多普勒参数测值以及超过55%、85%的组织多普勒参数测值在不同年龄段间存在显著差异。本研究的另一个重要发现是静息心率与半数以上的LV多普勒参数测值相关，表明心率可调节血液动力学参数的变化。因此，我们将年龄、身高、体重、心率和性别引入多变量非等距模型，以消除这些变量对多普勒测值的生理性影响。发现在将其他生物学特征变量引入模型后，性别变量未能进入模型，表明性别对多普勒参数测值的影响主要归因于性别所造成的体型差异。将OMAM校正方程应用于11个存在性别差异的未校正多普勒参数，校正后发现9个（81.8%）参数完全消除了性别差异，其余两个组织多普勒参数校正值残存的性别间绝对差异非常小。组织多普勒速度参数测值较为

分散的一个可能解释是，本研究中采用的多普勒超声诊断仪未进行统一要求。有研究证实，由不同供应商设计的脉冲波多普勒组织成像技术所测量的心肌组织速度和时间间隔存在显著差异[17]。

为评估OMAM在超重受试者中的应用效果，在183名无已知心血管疾病的超重人群中进行了验证，发现其校正成功率下降到82.6%（19/23）。生物学特征变量与间隔 $a'$ 、侧壁 $e'$ 、侧壁 $a'$ 和等容收缩时间（IVCT）的校正之间的残余相关性略高于校正成功标准，这一方面不能完全排除多普勒超声诊断仪设备本身引起差异的可能性，另一方面，超重确实会对OMAM方程产生影响。在消除个体间生理性体重差异和其他生物学特征变量的影响后，有必要对肥胖人群进行进一步研究，以确定肥胖本身对多普勒参数测值的病理性影响。

#### 4.3. 校正后多普勒参数的正常参考值

为了避免超重和肥胖对异速增长模型的潜在干扰，在建立校正模型过程中将超重和肥胖受试者排除在外。我们在BMI小于25.0  $kg \cdot m^{-2}$ 的中国健康成人中建立了OMAM

表4 OMAM方程在C组中的应用

OMAM equations	OMAM-corrected values (mean $\pm$ SD)	Residual associations with OMAM-corrected values ( $r$ ; $P$ value)				
		$Y_u$	Age	$H$	$W$	HR
$E/(403.026 \cdot \text{Age}^{-0.214} \cdot H^{-1.051})$	$0.986 \pm 0.228$	0.950, <0.001	0.022, 0.764	-0.081, 0.275	-0.034, 0.652	-0.086, 0.267
$A/(19.106 \cdot \text{Age}^{0.419} \cdot H^{-1.598} \cdot W^{0.322} \cdot \text{HR}^{0.441})$	$0.993 \pm 0.289$	0.852, <0.001	0.081, 0.296	-0.144, 0.061	-0.060, 0.438	-0.031, 0.685
$E/A/(13.450 \cdot \text{Age}^{-0.622} \cdot H^{0.752} \cdot W^{-0.411} \cdot \text{HR}^{-0.505})$	$1.053 \pm 0.277$	0.802, <0.001	-0.129, 0.094	0.073, 0.347	0.043, 0.578	-0.012, 0.874
$DT/(627.661 \cdot \text{Age}^{0.052} \cdot \text{HR}^{-0.360})$	$1.056 \pm 0.293$	0.984, <0.001	0.154, 0.046	0.159, 0.039	0.175, 0.023	-0.052, 0.501
$A-d/(704.861 \cdot \text{HR}^{-0.364})$	$1.073 \pm 0.368$	0.992, <0.001	0.118, 0.124	0.090, 0.246	0.104, 0.177	0.065, 0.401
$Ar-d/(254.933 \cdot \text{Age}^{0.099} \cdot \text{HR}^{-0.288})$	$1.063 \pm 0.290$	0.980, <0.001	-0.152, 0.055	0.054, 0.497	0.006, 0.942	0.059, 0.459
$\text{Septal } s'/(0.162 \cdot \text{Age}^{-0.067} \cdot H^{0.560} \cdot \text{HR}^{0.317})$	$0.986 \pm 0.154$	0.938, <0.001	-0.030, 0.699	-0.055, 0.477	-0.041, 0.597	0.009, 0.907
$\text{Septal } e'/(0.232 \cdot \text{Age}^{-0.503} \cdot H^{1.557} \cdot W^{-0.565})$	$1.006 \pm 0.241$	0.796, <0.001	-0.055, 0.462	-0.054, 0.471	-0.031, 0.676	-0.011, 0.886
$\text{Septal } a'/(0.043 \cdot \text{Age}^{0.296} \cdot H^{0.595} \cdot \text{HR}^{0.276})$	$1.044 \pm 0.212$	0.896, <0.001	0.014, 0.861	-0.234, 0.002	-0.204, 0.008	-0.047, 0.544
$\text{Septal } E/e'/(92410.880 \cdot \text{Age}^{0.290} \cdot H^{-2.425} \cdot W^{0.490})$	$1.036 \pm 0.293$	0.911, <0.001	0.080, 0.280	-0.031, 0.681	-0.012, 0.867	-0.057, 0.457
$\text{Lateral } s'/(0.178 \cdot \text{Age}^{-0.179} \cdot H^{1.200} \cdot W^{-0.338})$	$1.038 \pm 0.238$	0.950, <0.001	-0.034, 0.645	0.101, 0.175	0.079, 0.285	0.020, 0.793
$\text{Lateral } e'/(101.089 \cdot \text{Age}^{-0.546})$	$0.928 \pm 0.232$	0.779, <0.001	0.033, 0.656	0.016, 0.835	-0.017, 0.819	-0.202, 0.008
$\text{Lateral } a'/(0.733 \cdot \text{Age}^{0.327} \cdot \text{HR}^{0.307})$	$1.085 \pm 0.239$	0.873, <0.001	-0.084, 0.277	0.014, 0.860	-0.045, 0.561	-0.204, 0.008
$\text{Lateral } E/e'/(16713.967 \cdot \text{Age}^{0.309} \cdot H^{-2.033} \cdot W^{0.334})$	$1.062 \pm 0.353$	0.924, <0.001	-0.003, 0.964	-0.027, 0.714	-0.003, 0.967	0.093, 0.230
$\text{Average } s'/(0.091 \cdot \text{Age}^{-0.126} \cdot H^{1.022} \cdot W^{-0.216} \cdot \text{HR}^{0.186})$	$1.008 \pm 0.172$	0.935, <0.001	-0.036, 0.638	0.041, 0.594	0.041, 0.595	-0.012, 0.880
$\text{Average } e'/(0.610 \cdot \text{Age}^{-0.510} \cdot H^{1.334} \cdot W^{-0.479})$	$0.993 \pm 0.213$	0.748, <0.001	-0.017, 0.822	-0.050, 0.502	-0.038, 0.606	-0.136, 0.078
$\text{Average } a'/(0.474 \cdot \text{Age}^{0.303} \cdot W^{0.130} \cdot \text{HR}^{0.302})$	$1.033 \pm 0.184$	0.853, <0.001	-0.031, 0.689	-0.118, 0.124	-0.152, 0.048	-0.166, 0.031
$\text{Average } E/e'/(33256.317 \cdot \text{Age}^{0.300} \cdot H^{-2.188} \cdot W^{0.397})$	$1.046 \pm 0.300$	0.910, <0.001	0.036, 0.632	-0.044, 0.555	-0.018, 0.813	0.045, 0.563
$\text{IVRT}/(445.412 \cdot \text{Age}^{0.118} \cdot \text{HR}^{-0.528})$	$1.087 \pm 0.291$	0.957, <0.001	-0.069, 0.370	0.050, 0.514	0.028, 0.716	0.074, 0.336
$\text{IVCT}/(162.552 \cdot \text{Age}^{0.054} \cdot \text{HR}^{-0.255})$	$1.020 \pm 0.277$	0.990, <0.001	-0.228, 0.003	0.220, 0.004	0.150, 0.051	0.019, 0.805
$\text{LVET}/(4027.898 \cdot H^{-0.316} \cdot \text{HR}^{-0.236})$	$1.008 \pm 0.121$	0.964, <0.001	-0.137, 0.077	-0.007, 0.928	0.038, 0.620	0.184, 0.017
$\text{LVOT-v}/(0.221 \cdot \text{Age}^{0.075} \cdot \text{HR}^{-0.279})$	$0.984 \pm 0.213$	0.983, <0.001	0.093, 0.225	-0.167, 0.030	-0.107, 0.166	0.055, 0.473
$\text{AV-v}/(15.287 \cdot \text{Age}^{0.047} \cdot H^{-0.528})$	$1.017 \pm 0.185$	0.983, <0.001	0.082, 0.267	-0.199, 0.007	-0.158, 0.033	0.067, 0.385

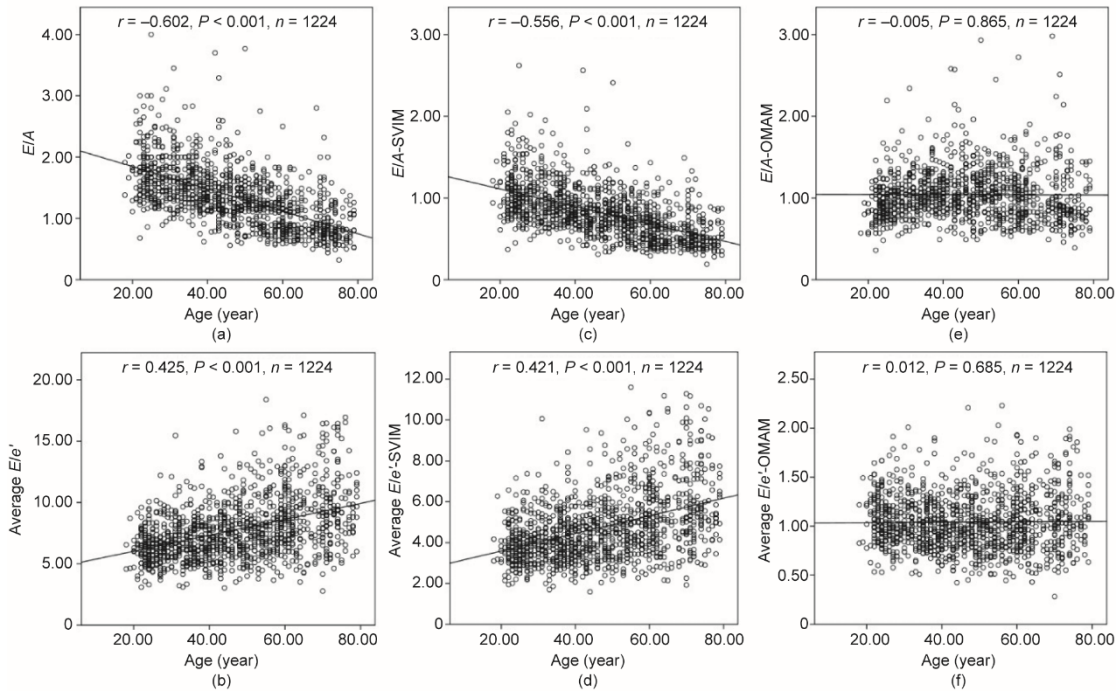


图1. 校正前后E/A和平均E/e'值与年龄的相关性分析。(a) 未校正的E/A值与年龄显著负相关 ( $r = -0.602, P < 0.001$ )；(b) 未校正的平均E/e'值与年龄显著相关 ( $r = 0.425, P < 0.001$ )；(c) SVIM方法校正 (以BSA为变量) 后的E/A值 (E/A-SVIM) 仍然与年龄显著负相关 ( $r = -0.556, P < 0.001$ )；(d) SVIM方法校正 (以BSA为变量) 后的平均E/e' (E/e'-SVIM) 值仍然与年龄显著相关 ( $r = 0.421, P < 0.001$ )；(e) OMAM方法校正后消除了E/A值与年龄的相关性 ( $r = -0.005, P = 0.865$ )；(f) OMAM方法校正后消除了平均E/e'值与年龄的相关性 ( $r = 0.012, P = 0.685$ )。

方程, 并给出23个LV多普勒参数的校正参考值, 可用于替代日常临床实践中根据年龄和性别分组的特异性参考值。以平均 $E/e'$ 值为例, 如果参考Kuznetsova等[18]的方法, 本研究中界定18~29岁、30~39岁、40~49岁、50~59岁、60~69岁和70~79岁年龄段异常增加的平均 $E/e'$ 值(均值+1.96标准差)的临界值, 男性分别为8.89、10.32、10.91、11.99、12.93和14.18, 女性分别为9.80、11.02、11.91、13.08、15.44和16.72。对于某一受试者的平均 $E/e'$ 值, 需要将其与受试者所在性别和年龄段的临界值进行比较, 以确定该受试者是否存在左室舒张功能障碍。而应用本研究建立的OMAM方程, 由于已消除了导致平均 $E/e'$ 值生理性差异的所有因素的影响, 校正后平均 $E/e'$ 值(均值+1.96标准差)的异常临界值统一为1.598。对于某一受试者的平均 $E/e'$ 值, 只需将受试者的年龄、身高和体重引入表2中对平均 $E/e'$ 值建立的OMAM方程, 计算出平均 $E/e'$ 值的校正值, 然后将该校正值与1.598进行比较, 即可明确该受试者是否存在左心室舒张功能障碍。相比之下, 本研究建立的OMAM方法不仅对个体诊断具有简单、可靠的优势, 而且有助于在人群中建立通用的诊断标准。

#### 4.4. 研究局限性

本研究也存在一些局限性。首先, 为了避免种族差异对多普勒参数的正常参考值的影响, 我们仅将健康的中国汉族成人纳入研究人群中, 因此OMAM方程是否同样适用于其他种族尚需进一步的研究来证实。最近, 世界超声心动图协会(WASE)的正常值研究显示, 即使考虑到BSA影响, 左心室内径、左心室质量和体积在不同国家间也存在显著性差异, 并建议在定义正常值范围时不仅要考虑性别和年龄的影响, 还要考虑到不同国籍的影响[19]。因此, OMAM方程能否消除由不同种族引起的生理性差异有待于进一步研究。其次, 本研究没有纳入肥胖受试者, 需要进一步探究OMAM方程在肥胖人群中是否有效或者能否识别肥胖本身所导致的病理性影响。再次, 应用不同的多变量非线性方程对个体的多个多普勒参数进行校正比较耗时。我们开发了一款可以安装在超声心动图工作站或个人手机上的软件程序, 极大方便了个体间多普勒测值的比较以及正常与异常的鉴别。最后, OMAM方程在区分心力衰竭患者的正常和异常血流动力学方面是否更具优势尚不清楚。

## 5. 结论

本研究在大样本的健康中国成人中证实了不同的LV

多普勒参数与一个或多个生物学特征变量(包括年龄、身高、体重和心率)以不同的常数和指数呈异速增长相关, 提出了一种全新优化的多变量非等距模型, 建立了独立于各生物学特征变量的LV多普勒参数校正值的正常参考值。OMAM方程在其他种族、肥胖或心脏病人群中的适用性需要进一步探究。

## 致谢

本研究得到了高等学校学科创新引智计划(BP0719033)、国家自然科学基金国家重点项目(82030051)、国际合作与交流计划(81920108003)、国家自然科学基金(81671703、81770442、11771408)、青岛市医疗卫生重点学科建设项目(3311000073)、青岛市科技惠民项目(18-6-162-nsh)、中央高校基础研究基金(201964006)的资助。

## Compliance with ethics guidelines

Guihua Yao, Xiangyun Chen, Wenjing Yang, Qing Zhang, Jing Liu, Huan Liang, Hui Sun, Yao Xu, Li Wang, Jinfeng Xu, Cheng Zhang, Fengrong Sun, Mei Zhang, Xueying Zeng, and Yun Zhang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2021.05.007>.

## References

- [1] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al.; Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and LouisSt., Missouri. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(12):1321–60.
- [2] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afialo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):233–70.
- [3] Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(9):1031–41.
- [4] Yao GH, Zhang M, Yin LX, Zhang C, Xu MJ, Deng Y, et al.; the



- Echocardiographic Measurements in Normal Chinese Adults (EMINCA) Study Investigators. Doppler echocardiographic measurements in normal Chinese adults (EMINCA): a prospective, nationwide, and multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(5):512–22.
- [5] Daimon M, Watanabe H, Abe Y, Hirata K, Hozumi T, Ishii K, et al.; the JAMP Study Investigators. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J* 2008;72(11):1859–66.
- [6] Roberson DA, Cui W, Chen Z, Madronero LF, Cuneo BF. Annular and septal Doppler tissue imaging in children: normal z-score tables and effects of age, heart rate, and body surface area. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(11):1276–84.
- [7] Cantinotti M, Lopez L. Nomograms for blood flow and tissue Doppler velocities to evaluate diastolic function in children: a critical review. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(2):126–41.
- [8] Yao GH, Chen XY, Zhang Q, Zeng XY, Li XL, Zhang S, et al. A novel mathematical model for correcting the physiologic variances of two-dimensional echocardiographic measurements in healthy Chinese adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(7):876–83.e11.
- [9] Yao GH, Deng Y, Liu Y, Xu MJ, Zhang C, Deng YB, et al.; the Echocardiographic Measurements in Normal Chinese Adults (EMINCA) Study Investigators. Echocardiographic measurements in normal Chinese adults focusing on cardiac chambers and great arteries: a prospective, nationwide, and multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(5):570–9.
- [10] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107–33.
- [11] Neilan TG, Pradhan AD, Weyman AE. Derivation of a size-independent variable for scaling of cardiac dimensions in a normal adult population. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(7):779–85.
- [12] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863–71.
- [13] Satumora S. Ultrasonic Doppler method for the inspection of cardiac function. *J Acoust Soc Am* 1957;29(11):1181–5.
- [14] Popović ZB, Sun JP, Yamada H, Drinko J, Mauer K, Greenberg NL, et al. Differences in left ventricular long-axis function from mice to humans follow allometric scaling to ventricular size. *J Physiol* 2005;568(Pt 1):255–65.
- [15] Henry WL, Ware J, Gardin JM, Hepner SI, McKay J, Weiner M. Echocardiographic measurements in normal subjects. Growth-related changes that occur between infancy and early adulthood. *Circulation* 1978;57(2):278–85.
- [16] Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(5):614–22.
- [17] Patey O, Carvalho JS, Thilaganathan B. Intervendor discordance of fetal and neonatal myocardial tissue Doppler and speckle-tracking measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(10):1339–49.e23.
- [18] Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail* 2009;2(2):105–12.
- [19] Asch FM, Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, et al.; the WASE Investigators. Similarities and differences in left ventricular size and function among races and nationalities. Results of the World Alliance of Societies of Echocardiography (WASE) normal values study. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(11):1396–406.e2.