

炎性细胞在心脏纤维化中的作用

吴惠娟 张盛昔 韦曲星 王乐旬

【摘要】 心脏纤维化与心肌梗死和心力衰竭密切相关,炎性反应在心脏纤维化发生发展中发挥重要作用,靶向调控炎性细胞可作为防治心脏纤维化的新方向。该文介绍炎性细胞在心脏纤维化中的作用。

【关键词】 心脏纤维化;炎性反应;免疫细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.02.006

心脏纤维化是指心脏间质中胶原纤维异常沉积,胶原浓度和胶原容积分数显著增加,各型胶原比例失调以及排列紊乱,进而影响心脏的收缩和舒张功能,是高血压、心肌病及冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)等多种心血管疾病的共同病理表现,最终可导致心律失常、心力衰竭,甚至心源性猝死。预防和逆转心脏纤维化成为多种心血管疾病预防的重要目标。本文介绍炎性细胞在心脏纤维化过程中的作用。

1 心脏纤维化概述

心脏成纤维细胞是心脏损伤修复的重要细胞,也是心脏纤维化的关键细胞^[1-2]。心脏成纤维细胞在受到刺激因素(如手术损伤、炎症、感染、心脏负荷过重、慢性疾病、年龄等)作用后,增殖并分化为肌成纤维细胞^[3]。成熟的肌成纤维细胞除了特征性表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)外,还具有发达的粗面内质网和高尔基体,其合成胶原蛋白和细胞因子如白细胞介素(IL)-6 的能力较心脏成纤维细胞显著增强,是参与心脏损伤修复的主要效应细胞^[4]。在一般组织损伤修复的后期,肌成纤维细胞凋亡是损伤部位肉芽组织向成熟瘢痕转变的关键^[5]。但心脏中活化的肌成纤维细胞能耐受凋亡,在损伤部位持续存在,使胶原蛋白及细胞因子持续合成和分泌,进而导致心脏纤维化^[5]。

2 心脏纤维化过程中的信号通路

许多分子信号在心脏纤维化过程中发挥重要作用。转化生长因子(TGF)- β 1 和血小板源性生长因子(PDGF)是促进心脏成纤维细胞活化成肌成纤维细胞的关键因子^[2]。另外,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的持续活化是导致心脏纤维化的重要因素^[4]。血管紧张素II可以通过结合心脏成纤维细胞上受体的直接作用和(或)通过活化 TGF- β 信号途径等的间接作用,刺激心脏成纤维细胞活化为肌成纤维细胞^[6]。此外,活性氧(ROS)、多种趋化因子和细胞因子及其介导的信号通路也能通过直接或间接作用对心脏成纤维细胞的活化产生影响^[7-11],在多种疾病所致的心脏纤维化进程中起重要作用。

3 炎性细胞与心脏纤维化

3.1 中性粒细胞

中性粒细胞是在心肌梗死后最早向梗死区聚集的炎性细胞,其主要通过产生炎性介质和释放蛋白酶调控炎性反应。正常情况下,中性粒细胞在发挥作用后被巨噬细胞吞噬,以维持组织稳态;未被及时清除会引发组织的持续炎性反应^[12]。中性粒细胞在进入损伤组织后释放组织蛋白酶 G(CatG)和胃促胰酶,二者共同促进心肌细胞凋亡,加重心肌缺血再灌注(I/R)损伤,进而导致心室重构;使用此二者的抑制剂可通过调节黏着斑信号通路,降低心肌细胞凋亡,减轻 I/R 损伤后的炎性反应和心脏重构^[13]。随着对 CatG 的深入研究,发现 CatG 可通过激活经典的 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体通路,刺激炎性因子释放,增加中性粒细胞、巨噬细胞和肥大细胞在心脏的浸润;同时,CatG 可提高基质金属蛋白酶的活性,进而降解胶原蛋白和纤

基金项目:广东省自然科学基金博士启动纵向协同项目(2018A030310403);广东省医学科学技术研究基金(A2018068);广东药科大学创新强校工程资助项目(2018KTSCX112)

作者单位:510006 广州,广东省代谢病中西医结合研究中心,广东药科大学中医药研究院

通信作者:王乐旬,E-mail:wanglexunteam@163.com

连蛋白,促使心肌细胞凋亡^[14]。在非应激心脏中,CatG 发挥趋化和促炎作用,导致心脏的不良重构^[14]。然而,近期的研究发现,中性粒细胞除了在急性心肌梗死后发挥促炎作用外,对心肌梗死后的修复也发挥关键的调节作用。心肌梗死后,活化的中性粒细胞一方面可动员脾脏中 Ly6Chi 单核细胞向心脏受损区域聚集并分化成巨噬细胞;另一方面可分泌中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL),诱导心脏受损区域巨噬细胞向修复表型极化,其不仅清除凋亡、坏死的心肌细胞,还可刺激心脏成纤维细胞活化,进而间接调节纤维化的发生和发展^[15]。

研究显示,中性粒细胞与巨噬细胞类似,可表达促炎和抗炎表型,在炎症反应中发挥多重作用。在心肌梗死后第一天,坏死心肌细胞释放损伤相关分子模式(DAMPs),通过激活 Toll 样受体 4(TLR4)使浸润的中性粒细胞表达促炎表型,释放大促炎因子。随着时间推移,虽然中性粒细胞促炎表型仍占主要部分,但其抗炎表型逐渐增多,进而促进炎症反应消退和组织的损伤修复,改善心室的不良重构^[16]。

3.2 肥大细胞

肥大细胞具有免疫监视和免疫调节作用^[17]。在心肌梗死区域、心肌病的肿胀缺血区域以及高血压和瓣膜病所致的肥厚心脏中均发现肥大细胞数量增多和功能增强^[18]。研究显示,心肌梗死后白色脂肪组织中的肥大细胞祖细胞向心脏聚集,在血清反应因子(SRF)的作用下增殖分化为成熟的肥大细胞,以维持心脏功能^[19]。肥大细胞数量和活性的增加,会导致心肌纤维化、心室重构和心力衰竭^[20]。浸润的肥大细胞分泌大量与纤维化有关的介质,包括组胺、肥大细胞特异性的蛋白酶、类胰蛋白酶、糜蛋白酶以及细胞因子等^[17]。通过这些因子,肥大细胞可促进心脏成纤维细胞的活化和胶原蛋白的合成^[21]。另外,肥大细胞还可通过调节间充质干细胞(MSC)的增殖和分化影响心脏纤维化。在心肌梗死早期,肥大细胞释放 PDGF,激活 MSC 中 PDGF 受体(PDGFR)通路,下调微小 RNA(miRNA)-145/143,抑制 Kruppel 样因子 4(KLF4)表达,活化胞外信号调节激酶(ERK),从而促进 MSC 的增殖并抑制其成肌分化。在心肌梗死后期,大量的 MSC 聚集到心脏,分化成为肌成纤维细胞,促进梗死区域

的修复^[22]。

3.3 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞可分为 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞。研究证实,T 细胞在介导心肌纤维化中发挥重要作用,其中以 CD4⁺T 细胞为主。根据其表型和分泌的细胞因子的不同,CD4⁺T 细胞可进一步分为辅助性 T 细胞(Th)1、Th2 细胞、调节性 T 细胞(Treg)以及 Th17 细胞等^[23]。研究显示,不同的淋巴细胞亚群在调节心脏修复中发挥不同作用^[24]。

在缺血心脏组织中,有大量 Th2 细胞浸润^[25]。由于 Th2 细胞可合成并分泌大量的 IL-4 和 IL-13,在缺血心脏组织中 IL-4 和 IL-13 的水平也显著升高^[25]。IL-4 和 IL-13 能诱导单核/巨噬细胞分化,加重心脏的纤维化^[25-27]。在左室压力超负荷模型中,活化的 Th1 细胞通过整合素 $\alpha 4$ 黏附于心脏成纤维细胞上,并以 γ 干扰素(IFN- γ)依赖的方式刺激成纤维细胞自分泌 TGF- β ,进而使其自身活化为肌成纤维细胞,促进纤维化的发生发展^[28]。Th17 细胞在自身免疫性心肌炎模型中具有促纤维化作用^[29-30]。Th1 和 Th17 细胞促进心脏纤维化,而 Treg 细胞则抑制心脏纤维化和心脏重构,其作用机制可能是通过调节巨噬细胞活性、影响心肌细胞存活和成纤维细胞表型^[23]。

在正常生理条件下,存在于心脏周围的 T 细胞是维持胶原蛋白稳态的必要条件,但在病理条件下,如在链脲佐菌素诱导的糖尿病模型中,T 细胞通过激活心脏成纤维细胞中的纤维化相关信号通路,促使胶原蛋白沉积,诱导心肌纤维化^[31]。另外,在心力衰竭引起的病理性心肌梗厚中,T 细胞通过调控巨噬细胞极化增加心肌凋亡,刺激心脏纤维化^[30,32]。这表明 T 淋巴细胞能够通过直接或间接作用影响心脏纤维化的发生和发展。

3.4 B 淋巴细胞

有关 B 淋巴细胞在心脏纤维化中作用机制的研究相对较少。心肌损伤后,CD19⁺CD11b⁺B 细胞浸润增加,通过分泌趋化因子和细胞因子,介导 Ly6C⁺单核细胞聚集,加重心脏的不良重构^[33]。另外,B 细胞能够通过合成和分泌的免疫球蛋白 M(IgM)及 IgG 对心肌细胞和心脏成纤维细胞发挥间接作用,导致心肌细胞凋亡、胶原沉积、心脏肥大以及心室功能紊乱^[34]。此外,B 细胞亚群[B1、B2 和调节性 B 细胞(Breg)]比例的失调可造成促炎性因

子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达增加及抗炎性因子 IL-10 的表达降低^[34]。在主动脉缩窄模型中,由 CD20 介导活化的 B 细胞发生两方面变化:(1)促进核因子信号通路核因子 κ B (NF- κ B) 激酶抑制剂 (IKK) α/β /NF- κ B 的激活和促炎性因子的表达;(2)促进 Th2 细胞因子 (IL-4、IL-5 和 IL-10) 的表达,并产生 IgG。这两方面共同促进纤维化 TGF- β /Smad2/3 信号通路的活化,进而促进心脏纤维化的发生和发展^[35]。

3.5 单核/巨噬细胞

巨噬细胞是心脏中的主要免疫细胞,主要来源于胚胎卵黄囊祖细胞和胚胎期单核细胞,在稳态时能自我增殖而不需要外周血中单核细胞的补充。当心脏受到损伤因素刺激后,巨噬细胞的增加主要源于外周血单核细胞的浸润。脾脏 CCR2⁺ Ly6C^{hi} 单核细胞在 CC 趋化因子配体 2 (CCL2)/单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的作用下首先向心脏聚集,发挥促炎和吞噬作用^[24,36]。

根据功能和表型的不同,巨噬细胞可分为经典活化 (M1) 型细胞和选择性活化 (M2) 型细胞,后者进一步分为 M2a、M2b 和 M2c 等亚群。体内实验发现,IL-4 靶向增加 M2 型巨噬细胞的数量,使成纤维细胞活化增加,形成更多纤维组织。然而,在巨噬细胞与成纤维细胞的共培养实验中发现,M1 型巨噬细胞促进成纤维细胞活化,而 M2 型巨噬细胞可促进成纤维细胞增殖并阻止其活化^[37]。原因可能是在心脏修复过程中,巨噬细胞的变化更为复杂。M2 型巨噬细胞通过减轻炎症反应,保护心肌细胞,促进新生血管形成,并介导心肌梗死后心脏修复^[38]。M2b 巨噬细胞移植到 I/R 损伤小鼠心脏中可显著改善心肌损伤和纤维化,其机制是 NF- κ B 活化后诱导 TNF- α 诱导蛋白 3 (A20) 表达,后者通过负反馈抑制 NF- κ B 的活化,进而抑制细胞凋亡,改善心脏纤维化^[39]。

4 靶向炎性细胞防治心脏纤维化的策略

有关炎性细胞对心脏纤维化的影响及作用机制的研究,为靶向炎性细胞防治心脏纤维化的治疗策略提供了理论基础。炎性细胞调控心脏纤维化的作用机制包括:(1)产生与纤维化有关的细胞因子、趋化因子和生长因子;(2)合成和分泌细胞外基质蛋白、蛋白酶及蛋白酶抑制剂调节细胞外基质蛋白水平;(3)影响心脏成纤维细胞的增殖和分化。

靶向敲除免疫细胞受体,如敲除 T 细胞中鞘氨醇 1-磷酸受体 1 (S1P1),可导致 T 细胞缺乏,减轻糖尿病心脏纤维化程度^[31]。通过中性抗体阻断免疫细胞表面的相关蛋白,造成免疫细胞的缺乏或功能抑制,如对主动脉缩窄小鼠静脉注射抗 B 细胞表面分子 CD20 的抗体,可抑制 B 细胞活化,进而抑制心脏纤维化^[35]。将体外诱导的 M2b 型巨噬细胞注射到心脏缺血区域,可明显抑制心脏纤维化的发生和发展^[39]。

5 展望

心肌梗死、心脏外科手术、高血压、心肌病、毒性因子 (酒精和蒺环类药物) 以及代谢紊乱 (糖尿病和肥胖) 都能促进心脏纤维化的发生和发展^[2,4,40]。炎性细胞浸润与活化在心脏纤维化过程中发挥重要作用,其数量和功能变化均会影响心脏纤维化的进展。炎性细胞能够通过释放纤维化相关因子,直接或间接调控心脏成纤维细胞的分化,影响心脏纤维化。对炎性细胞的调节可成为治疗心脏纤维化相关疾病的重要策略。

参 考 文 献

- [1] Ma ZG, Yuan YP, Wu HM, et al. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14 (12):1645-1657.
- [2] Leask A. Getting to the heart of the matter new insights into cardiac fibrosis[J]. Circ Res, 2015, 116(7):1269-1276.
- [3] Verma SK, Garikipati VNS, Krishnamurthy P, et al. Interleukin-10 inhibits bone marrow fibroblast progenitor cell-mediated cardiac fibrosis in pressure-overloaded myocardium[J]. Circulation, 2017, 136(10):940-953.
- [4] Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens [J]. Circ Res, 2016, 118 (6): 1021-1040.
- [5] Lagares D, Santos A, Grasberger PE, et al. Targeted apoptosis of myofibroblasts with the BH3 mimetic ABT-263 reverses established fibrosis[J]. Sci Transl Med, 2017, 9 (420):eaal3765.
- [6] Khan SA, Dong H, Joyce J, et al. Fibulin-2 is essential for angiotensin II-induced myocardial fibrosis mediated by transforming growth factor (TGF)- β [J]. Lab Invest, 2016, 96(7):773-783.
- [7] Zhang L, Mao Y, Pan J, et al. Bamboo leaf extract ameliorates cardiac fibrosis possibly via alleviating inflammation, oxidative stress and apoptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95:808-817.
- [8] Chu PY, Joshi MS, Horlock D, et al. CXCR4 antagonism reduces cardiac fibrosis and improves cardiac performance in

- dilated cardiomyopathy[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:117.
- [9] Khalil H, Kanisicak O, Prasad V, et al. Fibroblast-specific TGF- β -Smad2/3 signaling underlies cardiac fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10):3770-3783.
- [10] Wang JW, Fontes MSC, Wang X, et al. Leukocytic toll-like receptor 2 deficiency preserves cardiac function and reduces fibrosis in sustained pressure overload[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9193.
- [11] Wang LX, Yang X, Yue Y, et al. Imatinib attenuates cardiac fibrosis by inhibiting platelet-derived growth factor receptors activation in isoproterenol induced model [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0178619.
- [12] De Oliveira S, Rosowski EE, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6):378-391.
- [13] Hooshdaran B, Kolpakov MA, Guo X, et al. Dual inhibition of cathepsin G and chymase reduces myocyte death and improves cardiac remodeling after myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(6):62.
- [14] Miller SA, Kolpakov MA, Guo X, et al. Intracardiac administration of neutrophil protease cathepsin G activates noncanonical inflammasome pathway and promotes inflammation and pathological remodeling in non-injured heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 134:29-39.
- [15] Horekmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3):187-197.
- [16] Ma Y, Yabluchanskiy A, Iyer RP, et al. Temporal neutrophil polarization following myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(1):51-61.
- [17] Legere SA, Haidl ID, Legare JF, et al. Mast cells in cardiac fibrosis: new insights suggest opportunities for intervention [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:580.
- [18] Levick SP, Widiapradja A. Mast cells: key contributors to cardiac fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1):E231.
- [19] Ngkelo A, Richart A, Kirk JA, et al. Mast cells regulate myofilament Calcium sensitization and heart function after myocardial infarction [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(7):1353-1374.
- [20] Wang H, Da Silva J, Alencar A, et al. Mast cell inhibition attenuates cardiac remodeling and diastolic dysfunction in middle-aged, ovariectomized fischer 344 \times Brown Norway rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 68(1):49-57.
- [21] Hartupée J, Mann DL. Role of inflammatory cells in fibroblast activation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 93:143-148.
- [22] Nazari M, Ni NC, Ludke A, et al. Mast cells promote proliferation and migration and inhibit differentiation of mesenchymal stem cells through PDGF [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 94:32-42.
- [23] Santos-Zas I, Lemarié J, Tedgui A, et al. Adaptive immune responses contribute to post-ischemic cardiac remodeling[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 5:198.
- [24] Chen B, Frangogiannis NG. Immune cells in repair of the infarcted myocardium [J]. *Microcirculation*, 2017, 24(1):12305.
- [25] Bansal SS, Ismahil MA, Goel M, et al. Activated T lymphocytes are essential drivers of pathological remodeling in ischemic heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(3):e003688.
- [26] Song JP, Chen X, Cheng L, et al. Vitamin D receptor restricts T helper 2-biased inflammation in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(6):870-879.
- [27] Ramos G, Hofmann U, Frantz S. Myocardial fibrosis seen through the lenses of T-cell biology[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 92:41-45.
- [28] Nevers T, Salvador AM, Velazquez F, et al. Th1 effector T cells selectively orchestrate cardiac fibrosis in nonischemic heart failure[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(11):3311-3329.
- [29] Wu XD, Zeng ZY, Gong DP, et al. Potential involvement of SIPR1/STAT3 signaling pathway in cardiac valve damage due to rheumatic heart disease[J]. *Biotech Histochem*, 2019, 94(6):398-403.
- [30] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65:70-99.
- [31] Abdullah CS, Jin ZQ. Targeted deletion of T-cell S1P receptor 1 ameliorates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *FASEB J*, 2018, 32(10):5426-5435.
- [32] Kallikourdis M, Martini E, Carullo P, et al. T cell costimulation blockade blunts pressure overload-induced heart failure[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14680.
- [33] Adamo L, Staloch LJ, Rocha-Resende C, et al. Modulation of subsets of cardiac B lymphocytes improves cardiac function after acute injury[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(11):120137.
- [34] Cordero-Reyes AM, Youker KA, Trevino AR, et al. Full expression of cardiomyopathy is partly dependent on B-cells: a pathway that involves cytokine activation, immunoglobulin deposition, and activation of apoptosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(1):e002484.
- [35] Ma XL, Lin QY, Wang L, et al. Rituximab prevents and reverses cardiac remodeling by depressing B cell function in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114:108804.
- [36] Hulsmans M, Sam F, Nahrendorf M. Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 93:149-155.

- [18] 王仁俊, 温美玲, 周琴, 等. 室旁核大电导钙激活钾通道下调介导慢性心力衰竭大鼠交感神经兴奋亢进[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(3):178-186.
- [19] Li J, Tang B, Zhang W, et al. Relationship and mechanism of Kv2. 1 expression to ADH secretion in rats with heart failure[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(8):3687-3695.
- [20] Collister JP, Hartnett C, Mayerhofer T, et al. Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase in the median preoptic nucleus improves cardiac function after myocardial infarction in the rat[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(10):960-966.
- [21] Sun Y, Sun B, He R. Effect of the changes of NMDA receptor in hypothalamic paraventricular nucleus on cardiac function and sympathetic nervous activity in rats with heart failure[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(3):1336-1341.
- [22] Garrott K, Dyavanapalli J, Cauley E, et al. Chronic activation of hypothalamic oxytocin neurons improves cardiac function during left ventricular hypertrophy-induced heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(11):1318-1328.
- [23] Li HB, Yu XJ, Bai J, et al. Silencing salusin β ameliorates heart failure in aged spontaneously hypertensive rats by ROS-related MAPK/NF- κ B pathways in the paraventricular nucleus[J]. Int J Cardiol, 2019, 280:142-151.
- [24] Shen Y, Park JB, Lee SY, et al. Exercise training normalizes elevated firing rate of hypothalamic presympathetic neurons in heart failure rats [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2019, 316(2):R110-110R120.
- [25] Perez MV, Pavlovic A, Shang C, et al. Systems Genomics Identifies a key role for hypocretin/orexin receptor-2 in human heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(22):2522-2533.

(收稿:2019-07-25 修回:2019-12-20)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 87 页)

- [37] Falkenham A, Myers T, Wong C, et al. Implications for the role of macrophages in a model of myocardial fibrosis: CCR2 (-/-) mice exhibit an M2 phenotypic shift in resident cardiac macrophages[J]. Cardiovasc Pathol, 2016, 25(5):390-398.
- [38] Shiraishi M, Shintani Y, Shintani Y, et al. Alternatively activated macrophages determine repair of the infarcted adult murine heart[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6):2151-2166.
- [39] Yue Y, Yang X, Feng K, et al. M2b macrophages reduce early reperfusion injury after myocardial ischemia in mice; a predominant role of inhibiting apoptosis via A20[J]. Int J Cardiol, 2017, 245:228-235.
- [40] Lu L, Guo J, Hua Y, et al. Cardiac fibrosis in the ageing heart: Contributors and mechanisms[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2017, 44(Suppl 1):55-63.

(收稿:2019-09-23 修回:2019-12-25)

(本文编辑:胡晓静)