

白藜芦醇对缺血性心脏病患者血管内皮祖细胞的影响机制

刘洁, 罗展雄

广西柳州市人民医院心血管内科, 广西 柳州 545004

摘要: 缺血性心脏病指的是因冠状动脉血流与心肌需求不平衡而造成的心肌缺血性损伤,传统的医学干预措施主要包括药物干预、冠状动脉内溶栓干预与冠状动脉内支架干预等,对缺血性心脏病患者新血管形成相关的医学干预应用和研究均较为罕见。血管内皮祖细胞在血管新生与血管内皮损伤后修复中均有着重要的作用。作为一种天然的抗氧化剂,白藜芦醇能够降低血液黏稠度,保持血液畅通,近年来,白藜芦醇对缺血性心脏病患者的影响机制研究逐渐增多。本次研究主要探讨分析白藜芦醇对缺血性心脏病患者血管内皮祖细胞的影响机制。

关键词: 白藜芦醇; 内皮祖细胞; 生物学特性; 缺血性心脏病; 血管形成

中图分类号: R 541 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)05-0682-04

缺血性心脏病是由于向心肌输送血液的血管发生堵塞导致血流阻断所引发的一种心血管疾病,其临床症状主要有心绞痛、心肌梗塞等,临床治疗此病通常需要疏通被堵塞的血管,消除心脏缺血状态,除了通过药物、外科手术、介入等方式治疗外,对于部分因多支弥漫性血管病变等疾病不能进行外科手术治疗或冠状动脉介入治疗的患者改善其心脏新血管的形成有着重要的临床意义。血管内皮祖细胞(EPCs)在血管新生与血管内皮损伤后修复中均有着重要的作用,目前已经成为临床治疗血管新生领域的研究焦点,缺血性心脏病所导致的心血管风险会降低血管内皮祖细胞的数量,损害血管内皮祖细胞的功能,因此研究缺血性心脏病患者心血管的形成机制和影响因素对于缺血性心脏病患者的临床治疗和预防均有着重要的意义。本文就内皮祖细胞生物学特性及白藜芦醇对改善缺血性心脏病患者新血管形成的影响与白藜芦醇通过改善内皮祖细胞对缺血性心脏病患者新血管形成的影响的分子机制进行了如下综述。

1 缺血性心脏病患者新血管形成机制

血管系统的发育过程主要包括血管生成、血管新生和动脉生成三个阶段:(1)血管生成阶段:是指由已经存在的毛细血管通过出芽方式或者内填方式形成新的毛细血管的过程,该阶段主要包括内皮细胞的分裂、有选择的血管基底膜降解与周围细胞外基质的降解、内皮细胞的迁移、毛细血管从已存在的血管床上长出^[1]。(2)血管发生阶段:该阶段为内皮祖细胞与血管干细胞的迁移、聚集与分化过程,以及内皮祖细胞与血管干细胞在原位形成原始毛细血管网的过程,血管发生阶段是人类在胚胎发育期形成新生血管的主要方式。(3)动脉生成阶段:该阶段为通过动脉中已经存在的侧支成熟或者非侧支成熟血管的新生所形成的血管中层新动脉的过程,新生

血管中层新动脉发育完全,该过程通常受到包括促血管新生与抗血管新生两个方面的调控。

2 内皮祖细胞生物学特性

Asahara 等于 1997 年通过免疫磁珠分选法从人外周血中首次分离出 CD34⁺ 细胞,分离出的 CD34⁺ 细胞经体外培养由于能够表达内皮细胞特异性抗原、形成管腔样结构,因此命名为内皮祖细胞。内皮祖细胞源于骨髓造血干细胞,该类细胞在血管损伤时可被动员至外周血中,最后自动归巢到受损组织中,参与到生理性血管生成及内皮损伤修复中或病理性的血管生成及内皮损伤修复中,脐血源内皮祖细胞丰富并且呈现为高增殖性等分化特性,从肝脏、小肠、脾脏、脂肪等组织中也能够分离得到内皮祖细胞并能够参与出生后的血管新生^[2-3]。内皮祖细胞的生物学特性主要包括以下几种:(1)内皮祖细胞在不同的发育阶段所能够表达的标记物不同。相关的研究发现,人类内皮祖细胞的表面标记物主要有 FLK-1/KDR、CD34、CD133、CXCR4 与 CD105 等,而骨髓内皮祖细胞和内皮祖细胞均起源于血管干细胞,两者具有相同的表面标记(CD34、CD133)^[4]。目前最常用的鉴定内皮祖细胞的表面分子抗原组合为 VEGFR-2、CD133、CD34,相关的研究认为同时具有 CD34⁺、CD133⁺、VEGFR-2 等表面抗原的细胞可以称为内皮祖细胞,但是单独的一个表面分子抗原是不具有内皮祖细胞这种特异性的^[5-6]。(2)内皮祖细胞在其分化的过程中可以对内皮细胞免疫表型进行表达,同时能够结合荆豆凝集素、吞噬乙酰化低密度脂蛋白,内皮细胞所特有的细胞器 Weibel-palade 小体中存在血管性血友病因子等多种生物活性分子,受到刺激后可以非常迅速的释放血管性血友病因子等内容物,参与到血管生成等生理过程。通常可以利用内皮祖细胞吞噬乙酰化低密度脂蛋白的能力和结合荆豆凝集素的能力

对内皮祖细胞进行检测,通过 Dil 对乙酰化低密度脂蛋白进行标记,通过 FITC 对荊豆凝集素双染实验进行标记来鉴定内皮祖细胞的表型^[7]。(3)非造血系内皮祖细胞具有分化为内皮细胞的能力。非造血系内皮祖细胞虽然能够通过连续培养获得,但非造血系内皮祖细胞的来源不是骨髓祖细胞,可能来自于组织或器官,非造血系内皮祖细胞能够形成毛细血管,产生 NO,改善血管的新生能力,但是虽然非造血系内皮祖细胞具有血管生成潜能可应用于细胞治疗中,但由于该类细胞在培养的过程中其增殖活性减弱与逐步衰老的特性限制其在细胞治疗中的应用。

3 内皮祖细胞对改善缺血性心脏病患者新血管形成的影响

3.1 内皮祖细胞对改善缺血性心脏病患者新血管形成的影响 成熟的内皮祖细胞可在缺血部位参与新血管的形成,当 ET-1 与受体结合后造成血管平滑肌强烈收缩所导致的组织缺血缺氧,造成内皮细胞损伤时,血管内皮细胞能够分泌多种生物活性物质,调节器官的血流量和血压,起到保护血管,延缓动脉粥样硬化进程的作用^[8-9]。内皮祖细胞的数量与内皮祖细胞的功能可以反应血管的内皮功能^[10]。李宾等^[11]指出内皮祖细胞在一定条件下不仅能够分化内皮细胞,具有新生血管与修复血管损伤作用,还具有分泌细胞因子与生长因子的功能,如分泌表皮生长因子、成纤维细胞生长因子 4,白细胞介素-8 等,通过自分泌与旁分泌两种方式作用于自身成熟内皮细胞和组织中的祖细胞与邻近成熟内皮细胞和组织中的祖细胞,发挥内皮样作用。李中轩、Zhao 等^[12-13]指出,内皮祖细胞分泌生长因子有保护内皮细胞免受缺血引起损伤与死亡的作用,并能够通过这些生长因子募集更多内皮祖细胞到损伤部位,与其分泌的生长因子一起完成血管新生和修复。虽然内皮祖细胞有着较强的促进血管新生能力,但一般状况下,外周血中内皮祖细胞的数量非常少,老年人、存在心血管病危险因素者、心力衰竭患者外周血中内皮祖细胞的数量更少,因此内皮祖细胞计数可用于预测心血管危险因素。Cuadrado-Godia 等^[14]的研究结果显示,基础内皮祖细胞计数和颈动脉中层内膜厚度 ≥ 0.9 可作为预测急性心肌梗死患者未来发生心血管事件的风险指标。Tang 等^[15]的研究发现,慢性心力衰竭合并脾亢患者内皮祖细胞的增殖潜能显著减低,内皮祖细胞衰老显著加速,导致内皮功能障碍的发生,从而造成慢性心力衰竭合并脾亢患者心脏负性重塑。Ota 等^[16]的研究结果提示急性心肌梗死合并微量白蛋白尿患者经皮冠状动脉介入疗法支架术后冠状动脉再狭窄发生和内皮祖细胞内皮细胞衰老的加速存在一定的关联性。由于内皮祖细胞可参与血管新生与血管修复,在血管内皮修复机制的病理生理和慢性心力衰竭进展中具有重要作用,因而对内皮祖细胞动员将成为临床治疗冠心病的一个新途径^[17]。中药制剂丹红注射液具有动员骨髓来源内皮祖细胞的作用,同时可加速内皮祖细胞的再内皮化,促进血管内皮损伤的修复^[18]。

3.2 内皮祖细胞对改善缺血性心脏病患者新血管形成的影响的分子机制 内皮祖细胞内有多条活跃的信号传递通道。相关的研究指出,上调 CXCR4 信号通路或可提高内皮祖细胞

治疗冠心病的效果^[19],其机制和以下因素有关:(1)内皮祖细胞在从 Flk1 阳性中胚层细胞到血管内皮祖细胞这一起源途径中其归巢能力和血管内皮修复能力收到 SDF-1 受体 CXCR4 信号通路的影响,抑制 CXCR4 信号通路可显著减弱内皮祖细胞的归巢能力,上调 CXCR4 信号通路可显著增强内皮祖细胞所介导的血管内皮修复能力。(2)冠心病患者内皮祖细胞的 CXCR4 信号通路受抑制是内皮祖细胞功能受损的主要分子机制,冠心病患者内皮祖细胞修复血管内皮能力的受损和 CXCR4 信号通路下调有关。该机制可应用于血管性损伤疾病的临床治疗中。崔斌等^[20]的研究结果显示,GSK-3 抑制剂能够激活 wnt/β -catenin 信号通路、调控细胞周期促进内皮祖细胞的增殖,为体外有效扩增自体内皮祖细胞治疗血管损伤性疾病的临床应用提供科学的实验依据,其分子机制或是因为:(1)抑制 GSK-3 β 活性可显著增加 GSK-3 β 、 β -catenin、Cyclin D1 等的蛋白表达。(2) β -catenin 为 wnt 通路中传递信号的重要介质, β -catenin 在对细胞增殖的调控过程中有着重要的作用。由于主要分布于细胞核中的 Cyclin D1 为重要的细胞周期调控蛋白, β -catenin 可参与细胞的增殖过程,通过上调 β -catenin 表达水平与 CyclinD1 表达水平促进内皮祖细胞细胞进入 S 期,增强内皮祖细胞增殖能力,因此激活 wnt/β -catenin 信号通路可同样增强内皮祖细胞增殖能力。PI3K/Akt 信号通路可参与到细胞周期的调控与凋亡启动等细胞生存调节活动,PI3K 活化所产生的类脂产物 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇与 3,4-三磷酸磷脂酰肌醇作为第二信使参与细胞的多种活动。Hibbert 等^[21]的研究发现他汀类药物可以通过对 Akt 信号通路的影响促进内皮祖细胞的增殖、动员、迁移,同时通过上调血管内皮祖细胞的整合素亚单位诱导黏附参与到内膜损伤的修复过程。范磊等^[22]的研究结果显示,PPAR- γ 激活剂或可通过对 PI3K/Akt 信号通路的激活影响内皮祖细胞改善血管新生的能力。袁方正圆等^[23]的研究结果也验证了激活 PI3K/Akt 信号通路对内皮祖细胞改善血管新生的能力的影响,其研究结果显示内皮祖细胞能够通过激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路增强内皮祖细胞的增殖能力与迁移能力,为血管损伤的修复提供新靶点。姜其钧等^[24]指出,去甲肾上腺素 (NE) 能够通过 Akt-eNOS 信号通路对内皮祖细胞的增殖能力与迁移能力进行调节,参与各种损伤血管的新生。简锴陶等^[25]的研究结果显示,SDF-1 α /CXCR4 信号通路或可在骨髓内皮祖细胞移植治疗缺血性心脏病中发挥重要的改善作用,通过调节 SDF-1 α /CXCR4 信号通路能够优化内皮祖细胞,为干细胞移植在缺血性心脏病临床治疗中的应用提供更有效的方法和依据。近年来的相关研究发现,Sonic Hedgehog 信号通路不仅参与胚胎时期的心肌细胞发育与心血管系统形成,还能够促进心肌细胞/血管的再生,招募内皮祖细胞移位至损伤区域,对缺血缺氧后心肌细胞的保护起到关键的作用^[26]。Xiao 等^[27-28]指出活性氧类水平上升会导致 Shh 通路相关蛋白表达的减少,损伤 I 型糖尿病小鼠的 Shh 通路,导致心肌愈合减缓与心脏功能障碍的发生,上调 Hedgehog 信号通路表达,或可改善心肌缺血后的心脏功能障碍。

4 白藜芦醇对缺血性心脏病患者血管内皮祖细胞的影响机制

植物提取物白藜芦醇属于植物多酚类化合物,同时也是—种植物抗毒素,该化合物具有广泛的生物学活性,同时兼具抑制血小板聚集、调节脂代谢、保护心血管、抗氧化、抗炎、抗基因突变、抗肿瘤等多种生物学活性与药理作用^[29]。近年来诸多学者对白藜芦醇在心血管保护中的作用进行研究,且证实白藜芦醇对心血管有确切的保护作用。陆艳等^[30]通过研究发现白藜芦醇能够对血管紧张素 II 所诱导的心脏成纤维细胞增殖与胶原蛋白的合成进行抑制。袁栋材等^[31]的研究指出,白藜芦醇具有诱导内皮保护性因子生成的功能,可以降低失血性休克患者血清白介素 IL-6、IL-10、IL-12 等各项指标水平,缓解心脏损伤。白藜芦醇可通过对 p53、NF- κ b、FoxO1 等多种信号通路的影响实现对新血管形成的促进和对心肌的保护^[32]。卢彦珍等^[33]认为,白藜芦醇可通过影响 Notch 信号通路促进心肌细胞的再生,减轻心肌损伤,诱导心血管的形成,发挥保护心肌的作用。宋娟等^[34]认为白藜芦醇可通过对 PI3K/Akt 信号通路的激活上调 Cx43 的活性与表达,从而实现抗缺血/再灌注性心率失常的作用。张旻等^[35]在研究中指出,白藜芦醇具有调节血管松弛的功能,可以修复因缺血受损的心肌细胞。近年来的相关研究发现,白藜芦醇可以通过降低血小板聚集、增加血管内皮细胞—氧化氮的合成实现抗血栓和保护心血管的作用^[36]。以上白藜芦醇对心血管的多种改善作用或均与白藜芦醇对内皮祖细胞功能的影响有关。张静等^[37]用白藜芦醇对内皮祖细胞进行干预的结果显示,白藜芦醇或可通过 PI3K/Akt 信号通路促进内皮祖细胞生成血管的能力,不仅能够增加循环内皮祖细胞的数量,还可以直接修复内皮细胞的完整性,具有和他汀类药物类似的作用。郑浩等^[38]的研究结果显示,白藜芦醇能够通过抑制对细胞内活性氧簇生成所造成的氧化应激损伤的抑制实现对 caspase-3 表达活性的抑制,进而抑制内皮祖细胞的凋亡,促进内皮祖细胞数量的增加和功能的提升,在一定程度上为缺血性心血管疾病的治理提供潜在的细胞治疗手段。

5 结 语

目前白藜芦醇对缺血性心脏病患者血管内皮祖细胞的影响机制相关的文献和研究在国内外均较为罕见。鉴于内皮祖细胞可分离出的数量有限,因此急需优化体外扩增的条件,以便获得足量有活力的内皮祖细胞细胞源;另外,如何控制白藜芦醇的剂量,如何避免内皮祖细胞在应用中短期或长期的副作用也尚需进一步探讨。目前,白藜芦醇对于心血管保护作用的研究目前尚且仅仅局限于实验室研究,鲜有临床研究相关的资料。因此,对于白藜芦醇通过影响内皮祖细胞内皮祖细胞生物学特性改善缺血性心脏病患者新血管形成相关的分子机制还需要更深入的研究。

参考文献

[1] 顾钰霞,刘乃丰. 内皮祖细胞在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的

作用研究进展[J]. 东南大学学报(医学版),2014,33(3):354-358.

- [2] Kütcher C, Lampert FM, Kunze M, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1 alpha improves vasculogenesis-related functions of endothelial progenitor cells[J]. *Microvasc Res*, 2016, 105: 85-92.
- [3] 王坤,单圣帅,刘承云,等. 内皮祖细胞在老年缺血性心脏病血管新生治疗中的研究进展[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(9): 1049-1053.
- [4] Lee JH, Lee SH, Yoo SY, et al. CD34 hybrid cells promote endothelial colony-forming cell bioactivity and therapeutic potential for ischemic diseases[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1622-1634.
- [5] Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium-Gatekeeper of vessel health[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 97-109.
- [6] Wang L, Benedito R, Bixel MG, et al. Identification of a clonally expanding haematopoietic compartment in bone marrow[J]. *EMBO J*, 2013, 32(2): 219-230.
- [7] Stevenson NL. Novel regulators of Weibel-palade body biogenesis and endothelial function[D]. London: University College London, 2014.
- [8] Du Q, Wu B, Wang YJ, et al. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(11): 1487-1494.
- [9] Favero G, Paganelli C, Buffoli B, et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention[J]. *Biomed Res Int*, 2014: 801896.
- [10] 张坡,朱鲜阳. 辛伐他汀对大鼠平滑肌祖细胞和内皮祖细胞 P27 蛋白表达的影响[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(z1): 32.
- [11] 李宾,刘静,甘受益,等. 内皮祖细胞捕获支架预防支架内再狭窄的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(33): 3758-3760.
- [12] 李中轩,张颖倩,陈韵岱. 内皮祖细胞在缺血性心脏病治疗中的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(7): 873-875, 878.
- [13] Zhao YH, Yuan B, Chen J, et al. Endothelial progenitor cells: therapeutic perspective for ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(2): 67-75.
- [14] Cuadrado-Godia E, Regueiro A, Núñez J, et al. Endothelial progenitor cells predict cardiovascular events after atherothrombotic stroke and acute myocardial infarction. A PROCELL substudy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0132415.
- [15] Tang Y, Lu WB, Zhang ZW, et al. Hypersplenism: an independent risk factor for myocardial remodeling in chronic heart failure patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5197-5206.
- [16] Ota H, Takehara N, Aonuma T, et al. Association between microalbuminuria predicting in-stent restenosis after myocardial infarction and cellular senescence of endothelial progenitor cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123733.
- [17] Koller L, Hohensinner P, Sulzgruber P, et al. Prognostic relevance of circulating endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(2): 309-316.
- [18] Hu Z, Wang H, Fan GW, et al. Effect of danhong injection on the mobilisation of endothelial progenitor cells to vascular repair after percu-

- taneous coronary intervention; a randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2016, 388: S34.
- [19] 丁美琳, 陈龙, 龚迎迎. 通心络上调 CXCR4 信号通路增强冠心病患者血管内皮祖细胞功能[J]. *广东医学*, 2015, 36(24): 3862 - 3865.
- [20] 崔斌, 刘曦, 李佳蓓, 等. 氯化锂通过激活 Wnt 信号通路促进内皮祖细胞的增殖能力[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(10): 985 - 988, 1001.
- [21] Hibbert B, Simard T, Ramirez FD, et al. The effect of statins on circulating endothelial progenitor cells in humans: a systematic review [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(5): 491 - 496.
- [22] 范磊, 李庆峰, 刘涛, 等. 吡格列酮对大鼠骨髓内皮祖细胞血管新生能力的促进作用及其机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(3): 437 - 439.
- [23] 袁方正圆, 杨杰, 王彦伟, 等. 斯钙素 1 激活 PI3K/Akt/eNOS 通路促进内皮祖细胞增殖和迁移[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(13): 1475 - 1480.
- [24] 姜其钧, 龚志刚, 李志刚, 等. Akt-eNOS 信号通路介导去甲肾上腺素调节内皮祖细胞动员[J]. *重庆医学*, 2016, 45(19): 2602 - 2605.
- [25] 简锴陶, 王联群, 王强, 等. SDF-1 α /CXCR4 信号通路在缺氧培养 EPCs 治疗缺血性心脏病中的作用[J]. *天津医药*, 2013, 41(7): 679 - 681, 739.
- [26] 张苑, 张伟伟, 陈磊磊. Sonic Hedgehog 信号通路在心血管系统疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23(20): 3989 - 3994, 4000.
- [27] Xiao Q, Yang Y, Zhao XY, et al. Oxidative stress contributes to the impaired sonic hedgehog pathway in type 1 diabetic mice with myocardial infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(5): 1750 - 1758.
- [28] Xiao Q, Yang Y, Qin Y, et al. AMP-activated protein kinase-dependent autophagy mediated the protective effect of sonic hedgehog pathway on oxygen glucose deprivation-induced injury of cardiomyocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(3): 419 - 425.
- [29] 曹焯, 关新强, 徐志懿, 等. 白藜芦醇对心血管保护作用的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(23): 4235 - 4237.
- [30] 陆艳, 郭莹. 白藜芦醇抑制血管紧张素 II 诱导大鼠心脏成纤维细胞胶原合成的实验研究[J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(6): 658 - 661, 676.
- [31] 袁栋材, 刘印彩, 伊春花. 白藜芦醇对急性失血性休克患者部分血清白介素的影响及继发性心、肺损伤的保护作用研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(8): 113 - 115.
- [32] Sin TK, Yu AP, Yung BY, et al. Modulating effect of SIRT1 activation induced by resveratrol on Foxo1-associated apoptotic signalling in senescent heart[J]. *J Physiol (Lond)*, 2014, 592(12): 2535 - 2548.
- [33] 卢彦珍, 王佳, 宋娟, 等. NOTCH1 信号通路介导白藜芦醇抗肝缺血/再灌注所致大鼠心脏损伤保护作用的机制研究[J]. *中国应用生理学杂志*, 2016, 32(4): 351 - 355.
- [34] 宋娟, 王佳, 李宝红, 等. PI3K/Akt 信号通路在白藜芦醇抗大鼠缺血/再灌注性心律失常中的作用及机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33(3): 239 - 243.
- [35] 张旻, 宋明, 许素铭, 等. 白藜芦醇干预缺血后处理对受损 H9C2 心肌细胞修复的研究[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2012, 12(5): 291 - 294.
- [36] 王立文, 沈晓洁, 吴倩. 白藜芦醇对大鼠血液高凝态的抑制作用及其与 NF- κ B 表达的关系 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(12): 79 - 83.
- [37] 张静, 楚海荣, 郭英, 等. 白藜芦醇对内皮祖细胞功能的影响[J]. *青岛医药卫生*, 2015, 47(4): 283 - 285.
- [38] 郑浩, 李占鲁, 沈啸华, 等. 白藜芦醇抑制叔丁基过氧化物诱导的外周血内皮祖细胞损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(6): 1073 - 1079.

收稿日期: 2018 - 09 - 20 编辑: 王娜娜