

· 综述 ·

# 1-磷酸鞘氨醇对糖尿病血管内皮功能障碍的调节作用及机制

贺琼<sup>1,2</sup> 薄佳琪<sup>1</sup> 张咪<sup>1</sup> 白春梅<sup>1</sup> 刘子昂<sup>3</sup> 刘云峰<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学,太原 030001; <sup>2</sup>山西医科大学第一医院内分泌科,太原 030001; <sup>3</sup>山西医科大学第一临床医学院

通信作者:刘云峰,Email:nectarliu@163.com

**【摘要】** 多种糖尿病并发症的共同基础是血管内皮功能障碍(VED)。高血糖对血管内皮的糖毒性损伤包括诱导内皮细胞凋亡、阻碍正常血管内皮收缩、舒张功能和增加血管通透性。现有研究表明,1-磷酸鞘氨醇(S1P)具有维持细胞正常生命周期、缓解血管内皮功能障碍、稳定血管通透性的效果。S1P 可以通过复杂分子机制改善 VED,进而有效预防和控制糖尿病血管并发症。明确上述调节作用及具体机制有助于研发治疗靶点,防治糖尿病血管并发症。

**【关键词】** 1-磷酸鞘氨醇;血管内皮功能障碍;糖尿病

**基金项目:**国家自然科学基金(81770776);山西省大学生创新创业基金(2018165);山西省自然科学基金面上项目(201901D111353)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191014-10036

**Regulation and mechanism of sphingosine-1-phosphate on dysfunction of diabetic vascular endothelial cells** He Qiong<sup>1,2</sup>, Bo Jiaqi<sup>1</sup>, Zhang Mi<sup>1</sup>, Bai Chunmei<sup>1</sup>, Liu Ziang<sup>3</sup>, Liu Yunfeng<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>3</sup>The First Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Liu Yunfeng, Email:nectarliu@163.com

**【Abstract】** The common basis for a variety of diabetic complications is vascular endothelial dysfunction (VED). The cytotoxic effect of hyperglycemia on vascular endothelium is induced by inducing apoptosis of endothelial cells, impeding systolic and diastolic function of normal vascular endothelium, and increasing vascular permeability. Existing studies have shown that sphingosine-1-phosphate (S1P) has the effect of maintaining normal cell life cycle, improving vascular endothelial dysfunction and regulating vascular permeability. S1P can improve VED through complex mechanisms to effectively prevent and control diabetic vascular complications. Identifying specific effects and mechanisms will help to develop targets, and to prevent and treat diabetic vascular complications.

**【Key words】** Sphingosine-1-phosphate; Vascular endothelial dysfunction; Diabetes mellitus

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81770776); Shanxi University Students Innovation and Entrepreneurship Fund (2018165); Natural Science Foundation of Shanxi Province (201901D111353)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191014-10036

糖尿病是严重危害我国公民健康的慢性疾病,据 2017 年调查显示我国成年人糖尿病患病率为 10.9%,糖尿病前期患病率为 35.7%<sup>[1]</sup>。国务院印发的“健康中国 2030 规划纲要”和“中国防治慢性病中长期规划(2017-2025)”将糖尿病及其慢性并发症管理作为防治慢性病的工作重点。而众多糖尿

病并发症的始动环节均是血管内皮功能障碍(VED)。1-磷酸鞘氨醇(S1P)是参与糖尿病发生、发展过程的一种重要生物活性物质,本文试总结关于 S1P 的最新研究成果,归纳其对糖尿病 VED 的调节作用并阐述药理机制,以期更全面地认识 S1P 对糖尿病并发症防治的基础和临床意义。

## 1 S1P 概述

S1P 是一种磷脂类代谢产物,于 1870 年首次在大脑中发现,主要由血小板和内皮细胞膜上的鞘磷脂经活性酶催化产生,在血浆内的正常浓度是  $0.2 \sim 0.9 \mu\text{mol/L}$ <sup>[2]</sup>。近年来的研究表明 S1P 既可以作为细胞内第二信使直接发挥作用,又能与细胞表面的 S1P 受体(S1PRs)结合发挥重要生物学功能。它的受体根据分布不同分为 5 种类型,依次为 S1PR 1~5,其中 S1PR2 和 S1PR3 主要表达在心血管系统<sup>[3]</sup>。

## 2 S1P 对糖尿病血管内皮的保护作用及机制

血管内皮损伤在糖尿病前期已经呈现,随着病情进展,损伤程度加剧出现 VED,进而表现为糖尿病血管病变。该过程机制十分复杂,可能为高糖环境诱导内皮细胞凋亡,而内皮细胞被破坏后一氧化氮和  $\text{Ca}^{2+}$  含量异常,从而影响血管收缩舒张功能。其次,长期慢性糖毒性可通过影响血管内皮细胞间连接,导致血管壁通透性增大。S1P 通过介导多种生物学效应对血管内皮细胞产生保护作用,包括抑制内皮细胞凋亡,维持正常生命周期;调节一氧化氮和  $\text{Ca}^{2+}$  含量,改善血管张力;增强内皮细胞间紧密连接作用,降低血管壁通透性。

**2.1 内皮细胞凋亡 晚期糖基化终末产物(AGEs)堆积和内质网应激(ERS)是导致血管内皮细胞凋亡的经典机制。**高糖环境下 AGEs 含量增加,通过氧化应激途径触发 ERS,最终诱发内皮细胞凋亡。S1P 通过拮抗上述通路发挥抗凋亡,维持正常细胞周期的作用。

**2.1.1 糖尿病促进内皮细胞凋亡** AGEs 是糖类、蛋白质、脂类在体内生化反应后产生的终产物,体内高糖环境可使其产生增加<sup>[4]</sup>。AGEs 与 AGEs 受体特异性结合后可通过磷酸酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)途径诱导内皮细胞凋亡<sup>[5]</sup>。此外,AGEs 还能通过时间和剂量依赖性方式激发 ERS 启动细胞凋亡过程<sup>[6]</sup>。在 ERS 细胞凋亡信号通路中,内质网源性转录因子(CHOP)是与血管疾病最相关的生物标志物,ESR 使下游 CHOP 含量增加,启动整个细胞凋亡过程<sup>[7-8]</sup>。

**2.1.2 S1P 抑制内皮细胞凋亡** S1P 能作用于 AGEs 诱导的 PI3K/Akt 通路上的多个信号靶点,实现抗内皮细胞凋亡功能。研究显示,过氧化氢及活性氧簇是 AGEs 诱导的 PI3K/Akt 通路下游产生的细胞毒性物质,它们是诱发氧化应激,造成内皮细胞损伤的代谢副产物<sup>[9-10]</sup>。

有关过氧化氢的实验显示,S1P、S1PR1 激动剂、S1PR3 激动剂可显著减轻过氧化氢诱导的内皮细胞凋亡,相反 S1PR1 拮抗剂、S1PR3 拮抗剂、PI3K 通路抑制剂可完全阻断上述保护效果,说明 S1P 通过激活细胞内 PI3K/Akt 信号通路,实现抑制过氧化氢诱导内皮细胞凋亡的作用<sup>[11]</sup>。而活性氧簇方面的相关进展表明,在已表达活性氧簇的细胞中加入 S1P,可观察到促凋亡因子 Bax 水平下调,抗凋亡因子 Bcl-2 显著增多。进一步研究显示,其机制可能为 S1P 与受体结合后,增加了 PI3K/Akt 通路上磷酸化 Akt 蛋白水平,而磷酸化 Akt 蛋白含量的改变可引起促凋亡和抗凋亡因子比例发生变化,向抗凋亡作用方向倾斜,最终抵消了活性氧簇产生的不良影响。此现象说明 S1P 激活的 PI3K/Akt 信号通路在对抗活性氧簇内皮细胞损伤中起重要作用<sup>[12]</sup>。

此外,S1P 还可以通过抑制 ERS,发挥抗内皮细胞凋亡的作用。在 S1P 合成酶基因敲除的小鼠体内,S1P 表达低于正常水平,可监测到 ERS 的特征性基因 Hspa5 和 Dnajc3 的表达<sup>[13-14]</sup>。此外,抑制 S1P 的表达会使细胞内出现错误折叠的蛋白质,即非折叠蛋白反应,进而介导 CHOP 含量增加,细胞出现大批凋亡<sup>[15]</sup>。以上结果均说明 S1P 缺失将触发 ERS,即 S1P 具有抑制 ERS 发生的功能。

**2.2 内皮细胞收缩舒张功能** 在影响内皮细胞收缩、舒张功能的众多生物小分子中,主导舒张功能的一氧化氮和主导收缩功能的  $\text{Ca}^{2+}$  是关键性物质,二者的含量都受 PI3K/Akt 途径和蛋白激酶 C(PKC)途径的调节。高糖环境干扰 PI3K/Akt 和 PKC 通路,影响下游一氧化氮和  $\text{Ca}^{2+}$  的含量,而 S1P 对两条信号通路兼具保护作用,以维持内皮细胞正常收缩舒张功能。

**2.2.1 糖尿病损害内皮细胞收缩舒张功能** 正常情况下,血管内皮分泌的细胞因子可通过 PI3K/Akt 和 PKC 通路激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS)以及 T 型、L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道,发挥促进一氧化氮合成,维持细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平的作用,从而保证血管收缩、舒张功能正常<sup>[16-17]</sup>。糖尿病时,PI3K/Akt 和 PKC 通路异常,导致 eNOS 和  $\text{Ca}^{2+}$  通道被抑制,下游功能性一氧化氮和  $\text{Ca}^{2+}$  含量下降,血管收缩、舒张功能受损<sup>[18]</sup>。

**2.2.2 S1P 维护内皮细胞收缩、舒张功能** 已有研究证实,S1P 具有恢复和改善受损血管收缩、舒张功能的特性,但其具体分子机制尚不完全明确<sup>[19]</sup>。S1P 可能通过激活 PI3K/Akt/eNOS 和 PKC/ $\text{Ca}^{2+}$  信

号通路实现保护作用。

舒张功能方面,在 S1P 处理的内皮细胞中可观察到磷酸化 Akt、磷酸化 eNOS 和 eNOS 的显著上调,一氧化氮合成储备增加。且这种效应发生迅速,15 ~ 60 min 即可观察到上述产物表达增加<sup>[20]</sup>。就收缩功能而言,S1P 能在 5 min 内引起血管管腔变细,使用 S1PR 抑制剂 JTE-013 或 PKC 抑制剂 Gs-6983 可阻断收缩作用<sup>[21]</sup>。S1P 维持血管收缩功能可能的生理机制是 S1P 激活了内皮细胞 PKC 通路,细胞膜表面的  $K^+$  离子通道关闭出现去极化,电压门控  $Ca^{2+}$  通道开启, $Ca^{2+}$  内流进入细胞,通过钙诱发的钙释放引起胞内  $Ca^{2+}$  水平进一步上升,最后足量的  $Ca^{2+}$  与钙调蛋白和肌球蛋白结合,引起肌丝滑动,实现细胞收缩<sup>[22]</sup>。

**2.3 内皮屏障功能** 内皮细胞数量减少和细胞间机械连接松弛是导致屏障功能障碍的两方面原因。高糖环境损伤内皮祖细胞(EPCs),使内皮细胞数量减少,在此基础上,过多积累的AGEs还会破坏细胞间的连接结构,加重损伤程度。S1P 信号通路能促进EPCs增殖,加强胞间连接,稳固屏障功能<sup>[23]</sup>。

**2.3.1 糖尿病破坏内皮屏障作用** 高血糖通过抑制PI3K/Akt途径减少EPCs的产生,损伤其增殖、迁移能力,使内皮细胞无法以足够数量到达指定位置发挥滤过作用<sup>[24]</sup>。同时,大量AGEs可改变细胞基质中胶原蛋白的交联方式,基质蛋白结构改变后与细胞间连接松解,血管壁完整性遭到破坏,血管通透性增高。

**2.3.2 S1P 改善内皮屏障作用** S1P 通过保护EPCs和稳定胞间连接,改善屏障功能。在EPCs生成过程中,加入S1PR1和S1PR3激动剂可促使骨髓产生EPCs增多,凋亡减弱,进而维持内皮细胞数量恒定,有助于破损内皮修复。而用S1PR1和S1PR3抑制剂处理EPCs后,促增殖、抗凋亡作用消失。进一步实验证明,S1P对EPCs的保护作用是通过激活PI3K/Akt途径介导的<sup>[11]</sup>。

在细胞连接方面,S1P能够增强内皮细胞间黏着斑的紧密连接作用,帮助细胞与细胞之间,细胞与基质之间形成稳定的连接复合物。其相关机制是,S1P与内皮细胞表面S1PR1结合,启动下游Rac信号途径,使激动蛋白发生移位,细胞骨架结构重新排列,形成细胞周围坚固的肌动蛋白环<sup>[25-26]</sup>。另外S1P也能增加钙黏着蛋白在邻近内皮细胞中的表达,为血管完整性提供物质基础<sup>[27]</sup>。最终降低了血

管壁通透性,增强了内皮细胞屏障功能。

### 3 治疗 VED 的 S1P 相关药物

VED 是糖尿病微血管及大血管病变的病理生理基础,S1P 相关化学制剂对微血管和大血管病变均具有保护功能。

S1PR 的激动剂FTY720和SEW2871主要在保护肾小球微血管、视网膜微血管和脑内微血管方面发挥作用。FTY720口服后在体内磷酸化为 S1P 活性类似物FTY720-P,它与S1PR1、S1PR 3~5都具有一定的亲和力。FTY720-P与选择性受体结合后,上调紧密连接蛋白claudin-5的含量,起到增强血脑屏障功能的效果<sup>[28]</sup>。FTY720-P同时还具有促进视网膜新生血管内皮细胞形成,改善角膜浑浊的作用<sup>[29]</sup>。而SEW2871是选择性S1PR1激动剂,与受体结合后可通过降低肾脏微血管的渗透性,防止蛋白质、血细胞的外渗而改善肾功能<sup>[30]</sup>。在心脏大血管方面,S1P通过抑制外周淋巴细胞、粒细胞数量,减弱白细胞对冠状动脉内皮的炎性损伤<sup>[31]</sup>。

S1P 信号通路上可开发的药物治疗靶点分为 3 类,分别是S1PR的激动剂或拮抗剂、活性酶的激活剂或抑制剂以及直接靶向结合 S1P 的抗体。在调节内皮细胞功能方面,目前主要开发了S1PR激动剂的作用,其余靶点仍有待发掘。且以上药理作用均停留在动物实验阶段,尚缺乏临床证据佐证,但仍可作为防治糖尿病血管并发症潜在的药物靶点开展深入研究。

### 4 小结

血管内皮细胞通过机械连接结构和生物效应因子,维持血管壁结构完整和功能稳定。糖尿病患者的血管内皮细胞功能受到体内糖毒性的慢性破坏,出现糖尿病肾脏病变、视网膜病变、心血管疾病等多种血管相关并发症。现有研究证实,S1P在抑制内皮细胞凋亡,维持血管壁收缩、舒张功能,降低血管壁通透性方面均发挥有益作用,因此 S1P 对改善糖尿病 VED 可能具有较好的应用前景。S1P 及其相关化合物在神经系统多发性硬化症治疗领域已经得到认可,但对糖尿病血管并发症的治疗作用尚未普及,其用于人体的安全性和有效性有待药理学和毒理学的进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317

- (24);2515-2523. DOI:10.1001/jama.2017.7596.
- [2] Blaho VA, Hla T. Regulation of mammalian physiology, development, and disease by the sphingosine 1-phosphate and lysophosphatidic acid receptors [J]. *Chem Rev*, 2011, 111 (10): 6299-6320. DOI:10.1021/cr200273u.
  - [3] 黄祺, 程海燕, 卜瑞芳. 1-磷酸鞘胺醇与胰岛素抵抗 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35 (5): 348-350. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.05.015.
  - [4] Ishibashi Y, Matsui T, Ueda S, et al. Advanced glycation end products potentiate citrated plasma-evoked oxidative and inflammatory reactions in endothelial cells by up-regulating protease-activated-receptor-1 expression [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 60. DOI:10.1186/1475-2840-13-60.
  - [5] Yang G, Huang Y, Wu X, et al. Endogenous secretory receptor for advanced glycation end products protects endothelial cells from AGEs induced apoptosis [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8216578. DOI:10.1155/2018/8216578.
  - [6] Adamopoulos C, Farmaki E, Spilioti E, et al. Advanced glycation end-products induce endoplasmic reticulum stress in human aortic endothelial cells [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52 (1): 151-160. DOI:10.1515/cclm-2012-0826.
  - [7] Hong J, Kim K, Kim JH, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in cardiovascular disease and exercise [J]. *Int J Vasc Med*, 2017, 2017: 2049217. DOI:10.1155/2017/2049217.
  - [8] 滕林, 杨伟, 周飞, 等. 内质网应激蛋白 CHOP-10 在缺血缺氧诱导人主动脉内皮细胞损伤中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24 (3): 245-250.
  - [9] Zha ZM, Wang JH, Li SL, et al. Pitavastatin attenuates AGEs-induced mitophagy via inhibition of ROS generation in the mitochondria of cardiomyocytes [J]. *J Biomed Res*, 2018, 32 (4): 281-287. DOI:10.7555/JBR.31.20160116.
  - [10] Tong T, Liu Z, Zhang H, et al. Age-dependent expression of the vitamin D receptor and the protective effect of vitamin D receptor activation on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis in rat intervertebral disc cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 190: 126-138. DOI:10.1016/j.jsmb.2019.03.013.
  - [11] Wang H, Huang H, Ding SF. Sphingosine-1-phosphate promotes the proliferation and attenuates apoptosis of endothelial progenitor cells via S1PR1/S1PR3/PI3K/Akt pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42 (11): 1492-1502. DOI:10.1002/cbin.10991.
  - [12] Yu FC, Yuan CX, Tong JY, et al. Protective effect of sphingosine-1-phosphate for chronic intermittent hypoxia-induced endothelial cell injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498 (4): 1016-1021. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.03.106.
  - [13] Taguchi Y, Allende ML, Mizukami H, et al. Sphingosine-1-phosphate phosphatase 2 regulates pancreatic islet  $\beta$ -cell endoplasmic reticulum stress and proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291 (23): 12029-12038. DOI:10.1074/jbc.M116.728170.
  - [14] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation [J]. *Science*, 2011, 334 (6059): 1081-1086. DOI:10.1126/science.1209038.
  - [15] Lebeau P, Byun JH, Yousof T, et al. Pharmacologic inhibition of S1P attenuates ATF6 expression, causes ER stress and contributes to apoptotic cell death [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 349: 1-7. DOI:10.1016/j.taap.2018.04.020.
  - [16] 任惠珠, 周赛君. 血管内皮细胞生长因子——氧化氮轴与糖尿病肾病 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35 (5): 354-356. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.05.017.
  - [17] El Khoury N, Mathieu S, Fiset C. Interleukin-1 $\beta$  reduces L-type Ca<sup>2+</sup> current through protein kinase C activation in mouse heart [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (32): 21896-21908. DOI:10.1074/jbc.M114.549642.
  - [18] Kizub IV, Klymenko KI, Soloviev AI. Protein kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174 (2): 230-242. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.04.117.
  - [19] Tukijan F, Chandrakanthan M, Nguyen LN. The signalling roles of sphingosine-1-phosphate derived from red blood cells and platelets [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175 (19): 3741-3746. DOI:10.1111/bph.14451.
  - [20] Wang X, Zhan E, Lu G, et al. Sphingosine-1-phosphate improves the biological features of mouse bone marrow-derived EPCs partially through PI3K/AKT/eNOS/NO pathway [J]. *Molecules*, 2019, 24 (13): pii: E2404. DOI:10.3390/molecules24132404.
  - [21] Kamiya T, Nagaoka T, Omae T, et al. Role of Ca<sup>2+</sup>-dependent and Ca<sup>2+</sup>-sensitive mechanisms in sphingosine 1-phosphate-induced constriction of isolated porcine retinal arterioles *in vitro* [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 121: 94-101. DOI:10.1016/j.exer.2014.01.011.
  - [22] Ringvold HC, Khalil RA. Protein kinase C as regulator of vascular smooth muscle function and potential target in vascular disorders [J]. *Adv Pharmacol*, 2017, 78: 203-301. DOI:10.1016/bbs.2016.06.002.
  - [23] Matafome P, Sena C, Seica R. Methylglyoxal, obesity, and diabetes [J]. *Endocrine*, 2013, 43 (3): 472-484. DOI:10.1007/s12020-012-9795-8.
  - [24] 侯沃霖, 刘芳. 糖尿病引起内皮祖细胞损伤机制研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2013, 33 (3): 192-194. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2013.03.014.
  - [25] Christoffersen C, Obinata H, Kumaraswamy SB, et al. Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (23): 9613-9618. DOI:10.1073/pnas.1103187108.
  - [26] Schuchardt M, Tölle M, Prüfer J, et al. Pharmacological relevance and potential of sphingosine 1-phosphate in the vascular system [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163 (6): 1140-1162. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01260.x.
  - [27] Herzog BH, Fu J, Wilson SJ, et al. Podoplanin maintains high endothelial venule integrity by interacting with platelet CLEC-2 [J]. *Nature*, 2013, 502 (7469): 105-109. DOI:10.1038/nature12501.
  - [28] Nishihara H, Shimizu F, Sano Y, et al. Fingolimod prevents blood-brain barrier disruption induced by the sera from patients with multiple sclerosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0121488. DOI:10.1371/journal.pone.0121488.
  - [29] Xiao W, Sun L, Zhang N, et al. Adverse effect profile of topical ocular administration of fingolimod for treatment of dry eye disease [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 120 (4): 398-406. DOI:10.1111/bcpt.12717.
  - [30] Wang Z, Sims CR, Patil NK, et al. Pharmacologic targeting of sphingosine-1-phosphate receptor 1 improves the renal microcirculation during sepsis in the mouse [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 352 (1): 61-66. DOI:10.1124/jpet.114.219394.
  - [31] Egom EE, Mohamed TM, Mamas MA, et al. Activation of Pak1/Akt/eNOS signaling following sphingosine-1-phosphate release as part of a mechanism protecting cardiomyocytes against ischemic cell injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301 (4): H1487-H1495. DOI:10.1152/ajpheart.01003.2010.

(收稿日期:2019-10-16)

(本文编辑:饶颖)