

氯化锂通过抑制糖原合酶激酶 3 $\beta$  维持缺氧心肌的缝隙连接周洋<sup>1</sup>,刘凌曦<sup>1</sup>,赵飞<sup>1</sup>,唐仕海<sup>1</sup>,肖颖彬<sup>2</sup>,彭华利<sup>△</sup>

(1.四川省乐山市人民医院胸心外科 614000;2.第三军医大学新桥医院心血管外科,重庆 400037)

**[摘要]** **目的** 在心肌慢性缺氧环境下,研究氯化锂对心肌间缝隙连接的影响。**方法** 将 25 只 C57BL/6J 小鼠分为常氧组、缺氧组、常氧对照组、缺氧+生理盐水组和缺氧+氯化锂组。缺氧组采用 10% 氧浓度缺氧 4 周。缺氧+生理盐水组和缺氧+氯化锂组分别腹腔注射生理盐水和氯化锂。用电生理和心导管检查,评价心律失常情况、心率和射血分数。用免疫荧光观察连接蛋白 43(Cx43)的分布情况,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 Cx43、磷酸化糖原合酶激酶 3 $\beta$ (p-GSK-3 $\beta$ )和糖原合酶激酶 3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )的水平。**结果** 与常氧组比,缺氧组小鼠心率较快[(448±18)次/min vs. (401±13)次/min,  $P<0.05$ ],左心室射血分数降低[(56±5)% vs. (73±4)%,  $P<0.05$ ],心律失常评分增加[(3.4±0.5)分 vs. (0.6±0.5)分,  $P<0.05$ ],Cx43 表达减少。与缺氧+生理盐水组比,缺氧+氯化锂组的小鼠心率降低[(412±11)次/min vs. (454±18)次/min,  $P<0.05$ ],射血分数增加[(69±3)% vs. (55±4)%,  $P<0.05$ ],心律失常评分减少[(1.8±0.4)% vs. (3.0±0.7)%,  $P<0.05$ ],Cx43 增加,p-GSK-3 $\beta$ 与总 GSK-3 $\beta$ 的比值增加。**结论** 在心肌慢性缺氧中,氯化锂能通过抑制 GSK-3 $\beta$  信号,维持缝隙连接,降低心律失常发生率。

**[关键词]** 连接蛋白 43;氯化锂;糖原合酶激酶 3 $\beta$ ;缺氧**[中图分类号]** R541.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)34-4777-03Lithium chloride maintains the gap junction of hypoxic myocardium by inhibiting glycogen synthase kinase 3 $\beta$ Zhou Yang<sup>1</sup>, Liu Lingxi<sup>1</sup>, Zhao Fei<sup>1</sup>, Tang Shihai<sup>1</sup>, Xiao Yingbin<sup>2</sup>, Peng Huali<sup>1△</sup>

(1. Department of Cardiothoracic Surgery, the People's Hospital of Leshan city, Leshan, Sichuan 614000, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the effect of lithium chloride on the gap junction in the myocardium under chronic hypoxia. **Methods** Twenty-five C57BL/6J mice were randomly divided into normoxia group, hypoxia group, normoxic control group, hypoxia + saline group and hypoxia + lithium chloride group. Hypoxia group was treated with 10% oxygen concentration for 4 weeks. Hypoxia + saline group and hypoxia + lithium chloride group were intraperitoneal injection of saline and lithium chloride. Electrophysiology and cardiac catheterization were used to assess arrhythmias, heart rate and ejection fraction. The expression of Cx43, phosphorylated glycogen synthase kinase 3 $\beta$ (p-GSK-3 $\beta$ ) and glycogen synthase kinase 3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ) were detected by Western blot. **Results** Compared with the normoxia group, the hypoxia group had a faster heart rate [(448 ± 18) bpm vs. (401 ± 13) bpm,  $P<0.05$ ], and the ejection fraction was decreased [(56 ± 5)% vs. 73 ± 4)%,  $P<0.05$ ], arrhythmia score increased [(3.4 ± 0.5) vs. (0.6 ± 0.5)%,  $P<0.05$ ], Cx43 expression was decreased. Compared to hypoxia + normal saline group, the heart rate decreased [(412 ± 11) bpm vs. (454 ± 18) bpm,  $P<0.05$ ], ejection fraction increased [(69 ± 3)% vs. (55 ± 4)%,  $P<0.05$ ], the score of arrhythmia decreased [(1.8 ± 0.4) vs. (3.0 ± 0.7)%,  $P<0.05$ ] in hypoxia + lithium chloride group, the expression of Cx43 and the rate of p-GSK-3 $\beta$  to GSK-3 $\beta$  were increased. **Conclusion** During the chronic hypoxia, lithium chloride can sustain the gap junction through inhibition of GSK-3 $\beta$  signaling way, which can also reduce the rate of arrhythmia.

**[Key words]** Connexin 43; lithium chloride; glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ; hypoxia

心肌间缝隙连接是由连接蛋白构成的参与心脏电活动的结构。连接蛋白 43(connexin 43, Cx43)是参与心室肌细胞间缝隙连接的主要结构蛋白<sup>[1]</sup>。研究表明,心肌间 Cx43 功能与心律失常的发生密切相关<sup>[2]</sup>。而心肌慢性缺氧是发生心律失常的重要原因之一<sup>[3-4]</sup>。目前心律失常的研究多集中在心肌梗死后心律失常,而缺氧诱导的室性心律失常研究较少。氯化锂是一种糖原合酶激酶 3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )的抑制剂。最近的研究已经证实氯化锂(LiCl)在心肌梗死模型中具有抗心律失常的作用<sup>[5]</sup>。而 LiCl 对缺氧诱导的心律失常的作用效果不清楚。因此,本研究通过建立缺氧诱导心律失常的动物和细胞模型和氯化锂药物干预模型,观察 GSK-3 $\beta$  通路和缝隙连接的 Cx43 的变化,为缺氧心律失常的治疗提供新靶点。

## 1 材料与与方法

**1.1 动物与试剂** 从第三军医大学新桥医院实验动物中心购买 20 只 C57BL/6J 小鼠,8 周龄,体质量 20~25 g,雄性,分为

常氧组、缺氧组、常氧对照组、缺氧+生理盐水组、缺氧+氯化锂组( $n=5$ )。主要试剂:LiCl, Cx43 抗体(Abcam 公司,1:500),GSK-3 $\beta$  抗体(CST 公司,1:1 000),磷酸化 GSK-3 $\beta$ (p-GSK-3 $\beta$ )抗体(CST,1:500)。

## 1.2 方法

**1.2.1 小鼠慢性缺氧模型** 将缺氧组的 5 只小鼠放入缺氧仓(Ruskinn's Invivo2-1000)中(氧含量为 10%,温度为 25℃),常氧组 5 只小鼠放入温度为 25℃ 的空气(氧含量为 21%)中培养。缺氧组小鼠自由进食和饮水,测量每天进食和进水量。按照缺氧组小鼠每天进食和进水量控制常氧组小鼠食物和水,保证两组间的每天进食量与进水量一致。缺氧组和常氧组小鼠均于实验第 4 周末取出,进行相关实验。通过血红蛋白水平验证缺氧模型是否构建成功。

**1.2.2 小鼠干预模型** 将缺氧+生理盐水组 5 只小鼠和缺氧+氯化锂组 5 只小鼠均放入氧含量为 10% 的缺氧仓中 4

周,建立慢性缺氧动物模型,分为两组,缺氧+生理盐水组和缺氧+氯化锂组,于缺氧第 1 天开始,每天每只腹腔注射生理盐水或氯化锂(90 mg/kg),直至第 4 周末。缺氧第 4 周末,测定小鼠心功能和取血测定血红蛋白后,断颈处死取心脏,锡箔纸包裹,液氮保存。

**1.2.3 在体电生理研究** 将小鼠麻醉,建立人工通气和左侧开胸,用电热毯维持小鼠体温 37 °C。将电极缝在右室流出道心外膜上,用 Bloom 刺激器(Fischer Imaging Corporation)生成电刺激脉冲,来诱导室性心律失常。室性心律失常包括室性心动过速和室颤。对于电脉冲刺激,首先给予 150 ms 的 S1 起搏刺激,刺激 8 个起搏跳动,然后在很短的时间间隔内给予 S2,S3,S4 3 个额外刺激。心律失常评分体系如下:0 分,无诱导出室性心律失常;1 分,在 3 个额外刺激内出现非持续性快速心律失常(持续时间小于或等于 15 次搏动);2 分,在 3 个额外刺激内出现持续性快速心律失常(持续时间大于 15 次搏动);3 分,在 2 个额外刺激内出现非持续性快速心律失常;4 分,在 2 个额外刺激内出现持续性快速心律失常;5 分,在 1 个额外刺激内出现非持续性快速心律失常;6 分,在 1 个额外刺激内出现持续性快速心律失常;7 分,在 8 个起搏跳动内出现快速心律失常;8 分,在起搏刺激之前心脏停跳。一个心脏发生多种形式的心律失常,采用最高的心律失常评分。

**1.2.4 免疫荧光观察 Cx43 表达** 取 4%多聚甲醛固定好的心肌切片,0.1% Triton X-100 破膜 15 min,山羊血清封闭 37 °C,30 min。加入 Cx43 一抗,4 °C 过夜,PBS 漂洗 5×5 min。加入荧光二抗 37 °C 孵育 1 h,PBS 漂洗 5×5 min。加入 4,6-二脒基-2-苯基吲哚 DAPI 37 °C 孵育 10 min,PBS 漂洗 5×5 min。用荧光显微镜采图。

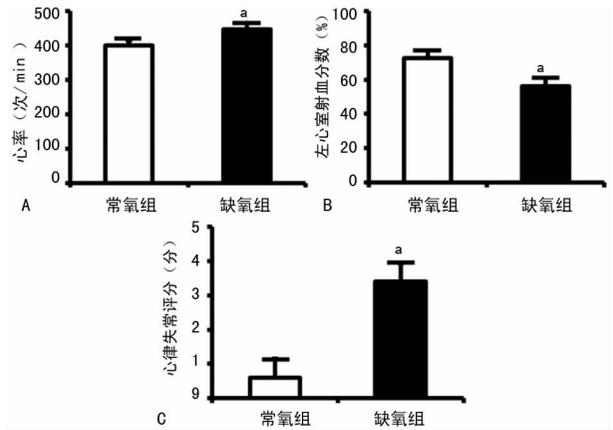
**1.2.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)测定 Cx43,GSK-3 $\beta$  和 p-GSK-3 $\beta$  的表达** 取心肌组织用液氮研磨制成粉末。用碧云天蛋白提取试剂盒,提取总蛋白,用 BCA 法测定蛋白浓度。按照 4:1 比例加入十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)蛋白上样缓冲液(5×),混匀并于 100 °C 煮沸 5 min 后,取等量样本进行 SDS-PAGE,湿转法转至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,BSA 封闭 1 h,Cx43,GSK-3 $\beta$  和 p-GSK-3 $\beta$  一抗 4 °C 孵育过夜,以  $\beta$ -actin 为内参。TBST 漂洗 3 次,每次 10 min。再加入相应的二抗室温孵育 1 h,TBST 漂洗 3 次,每次 10 min,化学发光显影,凝胶成像系统采集图片。图像用 Image-Pro Plus 6.0 软件测定目的条带和内参条带的灰度值。

**1.2.6 心导管检测左心室射血分数和心率** 用异氟烷麻醉小鼠,气管切开,插管建立人工通气,分离小鼠右侧颈动脉,经小鼠颈动脉置入心导管(Millar Instruments Inc),进入左心室,记录相关血流动力学参数。注射 30%高渗盐水 5  $\mu$ L 进行盐水校正,取血进行放入定标比色皿(Millar Instruments Inc)进行容积校正,利用 PowerLab 4/30 数据采集软件(AD Instruments Inc)计算射血分数和心率。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件分析数据,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析法比较多组数据间差异,SNK 法进行多组数据间的两两比较,用独立样本 *t* 检验进行两组数据比较。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

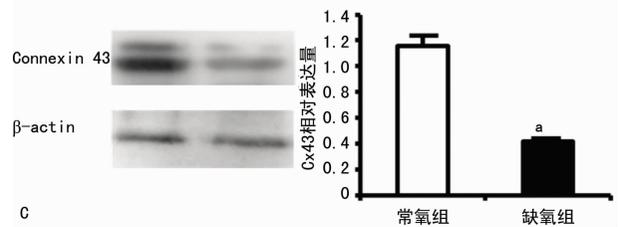
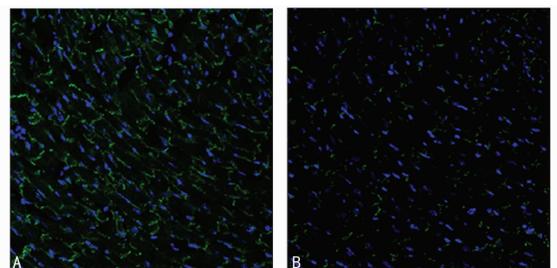
## 2 结果

**2.1 各组室性心律失常情况和左心功能变化** 与常氧组相比,缺氧组的心率明显加快( $P<0.05$ ),左心室射血分数明显降低( $P<0.05$ ),心律失常评分明显增加( $P<0.05$ )。结果见图 1。



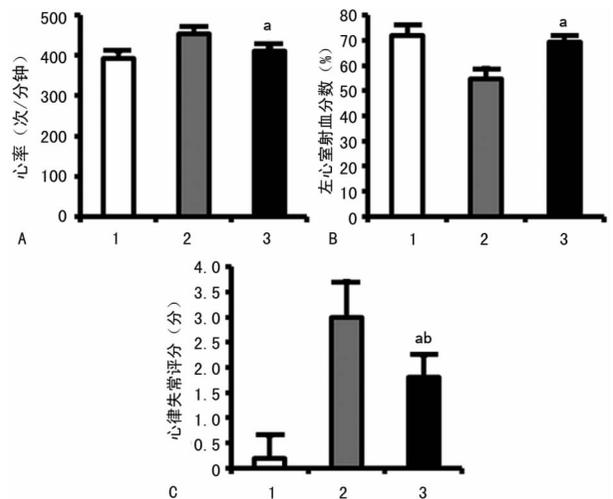
A: 心率分析图;B: 射血分数分析图;C: 心律失常评分分析图。<sup>a</sup>:  $P<0.05$ ,与常氧组比较

图 1 两组心率、左心室射血分数和心律失常评分情况



A: 常氧组(免疫荧光×400);B: 缺氧组(免疫荧光×400);C: Western blot 及其分析图。<sup>a</sup>:  $P<0.05$ ,与常氧组比较

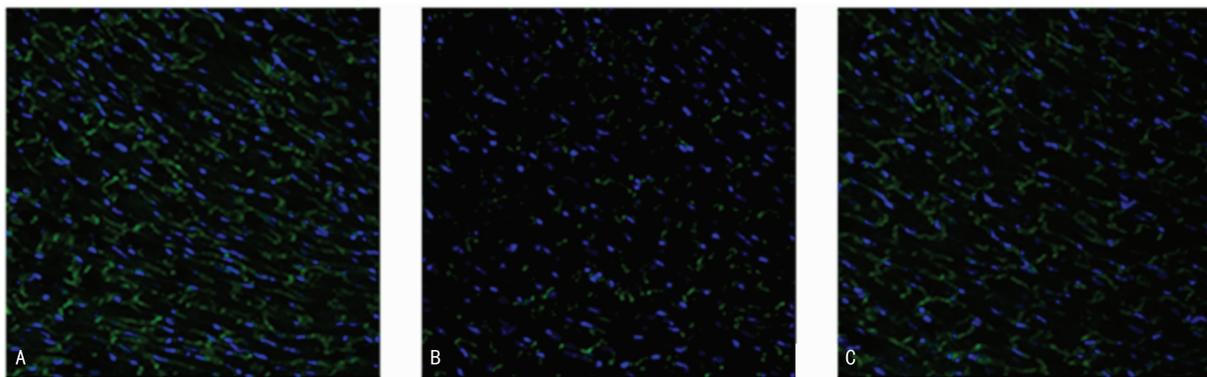
图 2 两组 Cx43 的分布和表达情况



A: 心率分析图;B: 射血分数分析图;C: 心律失常评分分析图;1: 常氧组;2: 缺氧+生理盐水组;3: 缺氧+氯化锂组。<sup>a</sup>:  $P<0.05$ ,与缺氧+生理盐水组比较;<sup>b</sup>:  $P<0.05$ ,与常氧组比较

图 3 3 组心率、左心室射血分数和心律失常评分情况

**2.2 缺氧小鼠模型 Cx43 细胞分布和表达变化** 缺氧组的 Cx43 在缝隙连接处的水平低于常氧组( $P<0.05$ ),且蛋白表



A:常氧组;B:缺氧+生理盐水组;C:缺氧+氯化锂组

图 4 3 组 Cx43 的分布情况(免疫荧光×400)

达水平低于常氧组( $P < 0.05$ ),见图 2。

**2.3 氯化锂对缺氧诱导的心律失常和左心功能的影响** 缺氧+氯化锂组的小鼠心率、左心室射血分数和心律失常评分与缺氧+生理盐水组比较,均有明显变化( $P < 0.05$ ),见图 3。缺氧+氯化锂组的心率、左心室射血分数与常氧组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而心律失常评分仍较常氧组高( $P < 0.05$ )。

**2.4 氯化锂对缺氧小鼠模型中 Cx43 的分布影响** 缺氧+氯化锂组的小鼠 Cx43 在缝隙连接处的水平较缺氧+生理盐水组有显著改变。而缺氧+氯化锂组与常氧组比较变化无明显变化,见图 4。

**2.5 氯化锂对缺氧小鼠模型中 Cx43 和 GSK3β 的蛋白水平影响** 与缺氧+生理盐水组相比,缺氧+氯化锂组的小鼠心肌中 Cx43 明显增加( $P < 0.05$ ),且 p-GSK-3β 的水平也明显增加( $P < 0.05$ ),见图 5。

肌电活动的主要决定因素<sup>[1]</sup>。心肌细胞的 Cx43 功能失调会导致病理性室性心律失常。在猪的前壁心肌梗死模型中,转染 Cx43 将减少愈合疤痕边缘的室性心律失常的发生率<sup>[2]</sup>。慢性缺氧是大部分心血管疾病共有的病理生理过程,例如紫绀型先天性心脏病<sup>[6]</sup>,冠状动脉粥样硬化性心脏病<sup>[7]</sup>等。而心肌的慢性缺氧常常会影响心电活动,增加室性心律失常发生率<sup>[3]</sup>。29.8%矫正的法洛四联征患者会发生不同程度的心律失常<sup>[4]</sup>。对于合并器质性心脏病的患者,室性心律失常的发生易引起猝死等严重后果。关于缺氧诱导的心律失常,相比于其他类型的心律失常,研究较少,机制也不清楚。

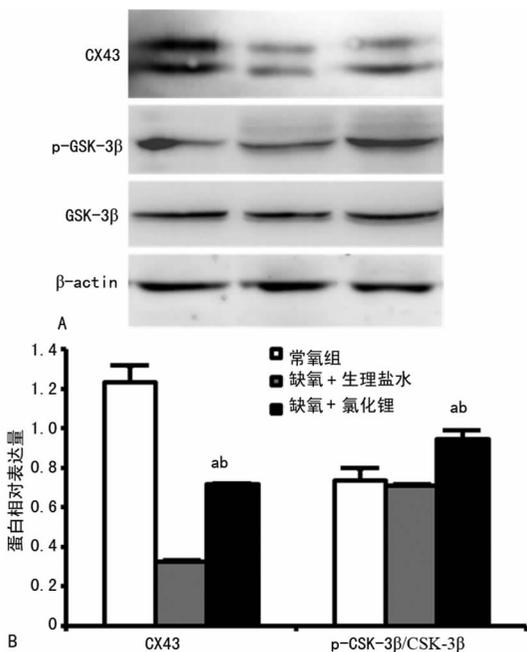
氯化锂长期被用来治疗双向心境障碍症,具有抑制 GSK-3β 和模拟经典 Wnt-1 信号引起 β 链蛋白在细胞核中积累的作用<sup>[8]</sup>。相关研究证实氯化锂具有抗心律失常的作用。氯化锂能通过激活转录因子 NF-E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2,Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)信号诱导抗氧化反应,减弱神经生长因子(NGF)介导的交感再神经化,发挥抗心律失常作用<sup>[5]</sup>。氯化锂能通过降低心肌梗死后心律失常发生率<sup>[5]</sup>。除此之外,锂离子还能与钠离子竞争钠通道<sup>[9]</sup>,或作为钠通道的阻断剂<sup>[10]</sup>,来调节心律失常。

本研究通过建立缺氧诱导心律失常的模型,证实了缺氧具有明显的致心律失常的作用。同时通过药物干预,发现氯化锂能对缺氧诱导的心律失常具有一定的保护作用。并且研究进一步证实了氯化锂通过激活 GSK-3β 信号调节缝隙连接的 Cx43 的水平变化,发挥抗心律失常作用。这些结果为临床治疗心律失常提供了新的药物研究靶点,同时提示在治疗心律失常时注意对心肌缺氧的预防。

最近研究发现,氯化锂调节连接蛋白 Cx43,不仅仅通过 GSK-3β 信号促进 Cx43 基因的转录,还能增加 Cx43 的磷酸化,增加 Cx43 蛋白的稳定性<sup>[8]</sup>。同时,氯化锂不仅能抑制 GSK-3β,还能通过磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)信号依赖的方式参与调节交感再神经化,参与抗心律失常的作用<sup>[5]</sup>。除此之外,锂离子还能激活蛋白激酶 A(protein kinase A,PKA)来调节 GSK-3β 信号,来调节 Cx43 表达<sup>[11-12]</sup>。另外,氯化锂还增加缝隙连接的功能,加强细胞间通讯的效率和细胞同步化<sup>[8,12]</sup>。因此,氯化锂的抗心律失常作用的研究,将有利于阐明不同原因引起的心律失常的具体机制。特别是,缺氧引起的心律失常是目前研究较少的方向。加强缺氧心律失常的重视程度,将有利于临床上对心律失常的预防和治疗,减少相关并发症的发生。

参考文献

[1] Howarth FC, Nowotny N, Zilahi E, et (下转第 4782 页)



1:常氧组;2:缺氧+生理盐水组;3:缺氧+氯化锂组;<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与缺氧+生理盐水组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与常氧组比较

图 5 3 组的 Cx43、p-GSK-3β 和 GSK-3β 的蛋白表达情况

3 讨 论

缝隙连接是一类能介导细胞-细胞信号和传导电信号,并允许离子和第二信使等小分子交换的细胞间半通道(连接子)。每一个连接子由 6 个四聚体的连接蛋白组成。连接蛋白 43(connexin 43,Cx43)是心室肌缝隙连接主要结构蛋白,也是心

OSAHS 患者,与健康体检者血清 S100A12 及 hs-CRP 水平进行比较,发现 OSAHS 患者血清 S100A12、hs-CRP 水平明显高于健康体检者,随着严重程度增加,S100A12、hs-CRP 水平均增加,且与 AHI、ESS 评分呈正相关,与 L-SpO<sub>2</sub> 呈负相关,与国外 Cholidou 等<sup>[12]</sup>的研究一致,且 OSAHS 组患者排除了可能影响 S100A12 水平的干扰因素,得出 OSAHS 与 S100A12 具有相关性这一结论更有说服力。大量文献已经证实,S100A12 可预测心血管疾病的发生风险,在实际工作中,通过对 OSAHS 患者、尤其是无并发症的 OSHAS 患者血清 S100A12、hs-CRP 水平的检测,可以及早预知心血管疾病风险,早期干预治疗,对降低心血管疾病并发症,降低病死率有重要意义。

#### 参考文献

- [1] 睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识协作组. 睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 57(32): 812-820.
- [2] Goyette J, Yan WX, Yamen E, et al. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture[J]. Immunology, 2009, 183(1): 593-603.
- [3] 张鹏, 欧阳松云, 孙培宗, 等. 无创正压通气对睡眠呼吸暂停综合征合并心律失常的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(9): 747-750.
- [4] Turgut Celen Y, Peker Y. Cardiovascular consequences of sleep apnea: III-impact of continuous positive airway pressure treatment[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2010, 10(3): 274-280.
- [5] Schulz R, Grebe M, Eisele HJ, et al. Obstructive sleep ap-

nea-related cardiovascular disease [J]. Med Klin (Munich), 2006, 101(4): 321-327.

- [6] Maekawa M, Shiomi T. Sleep apnea syndrome and ischemic heart disease[J]. Nippon Rinsho, 2000, 58(8): 1702-1706.
- [7] 李建军. 炎症在动脉粥样硬化性疾病中的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(3): 193-194.
- [8] Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33(7): 637-668.
- [9] Goyette J, Yan WX, Yamen E, et al. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture[J]. Immunology, 2009, 183(1): 593-603.
- [10] Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2000, 343(16): 1139-1147.
- [11] Saito T, Hojo Y, Ogoyama Y, et al. S100A12 as a marker to predict cardiovascular events in penitents with chronic coronary artery disease [J]. Circ J, 2012, 76(11): 2647-2652.
- [12] Cholidou KG, Kostakis ID, Manali ED, et al. Calprotectin: a protein related to cardiovascular risk in adult patients with obstructive sleep apnea[J]. Cytokine, 2013, 61(5): 917-992.

(收稿日期: 2017-08-10 修回日期: 2017-09-23)

(上接第 4779 页)

- al. Altered expression of gap junction connexin proteins may partly underlie heart rhythm disturbances in the streptozotocin-induced diabetic rat heart [J]. Mol Cell Biochem, 2007, 305(1/2): 145-151.
- [2] Greener ID, Sasano T, Wan XP, et al. Connexin43 gene transfer reduces ventricular tachycardia susceptibility after myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(12): 1103-1110.
- [3] Roche F, Reynaud C, Pichot V, et al. Effect of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects[J]. Am J Cardiol, 2003, 91(7): 916-919.
- [4] Chen CA, Dusenbery SM, Valente AM, et al. Myocardial ECV fraction assessed by CMR is associated with type of hemodynamic load and arrhythmia in repaired tetralogy of fallot[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(1): 1-10.
- [5] Lee TM, Lin SZ, Chang NC. Antiarrhythmic effect of Lithium in rats after myocardial infarction by activation of Nrf2/HO-1 signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2014(77): 71-81.
- [6] Jian Z, Li JB, Ma RY, et al. Pivotal role of activating transcription factor 6 alpha in myocardial adaptation to chronic hypoxia[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(6): 972-979.

- [7] Tasoulis MK, Douzinas EE. Hypoxemic reperfusion of ischemic states: an alternative approach for the attenuation of oxidative stress mediated reperfusion injury[J]. J Biomed Sci, 2016(23): 7.
- [8] Du WJ, Li JK, Wang QY, et al. Lithium chloride regulates connexin43 in skeletal myoblasts in vitro: possible involvement in Wnt/-Catenin signaling [J]. Cell Commun Adhes, 2008, 15(3): 261-271.
- [9] Sakmann BF, Spindler AJ, Bryant SM, et al. Distribution of a persistent Sodium current across the ventricular wall in Guinea pigs[J]. Circ Res, 2000, 87(10): 910-914.
- [10] Darbar D, Yang T, Churchwell K, et al. Unmasking of brugada syndrome by Lithium[J]. Circulation, 2005, 112(11): 1527-1531.
- [11] Liang MH, Wendland JR, Chuang DM. Lithium inhibits Smad3/4 transactivation via increased CREB activity induced by enhanced PKA and AKT signaling[J]. Mol Cell Neurosci, 2008, 37(3): 440-453.
- [12] Lee TM, Lin SZ, Chang NC. Both PKA and Epac pathways mediate N-Acetylcysteine-Induced connexin43 preservation in rats with myocardial infarction[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71878.

(收稿日期: 2017-08-05 修回日期: 2017-09-07)