



## 中性粒细胞胞外诱捕网与缺血-再灌注损伤关系的研究进展

王华卿 张浩 沈东海 魏炳玉 王梓卉 许瑾瑾 钟晓鸣

475000 开封, 河南大学淮河医院心内科

通信作者: 钟晓鸣, 电子信箱: zxm10020202@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2020.06.021

**【摘要】** 研究发现, 中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 广泛参与了恶性肿瘤、血栓、缺血-再灌注损伤、自身免疫病、动脉粥样硬化等疾病或损伤的发生发展, 本综述对 NETs 与缺血-再灌注损伤的关系的研究进行回顾。

**【关键词】** 中性粒细胞; 中性粒细胞胞外诱捕网; 释放方式; 缺血-再灌注损伤

### Research progress on the relationship between neutrophil extracellular trap and ischemia-reperfusion injury

Wang Huaqing, Zhang Hao, Shen Donghai, Wei Bingyu, Wang Zihui, Xu Jinjin, Zhong Xiaoming

Department of Cardiology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Corresponding author: Zhong Xiaoming, Email: zxm10020202@126.com

**【Abstract】** The neutrophils extracellular traps (NETs) are widely involved in the occurrence and development of malignant tumors, thrombosis, ischemia-reperfusion injury, autoimmune disease, atherosclerosis and other diseases or injuries. This review focuses on the research progress of the relationship between NETs and ischemia-reperfusion injury.

**【Key words】** Neutrophil; Neutrophils extracellular traps; Release method; Ischemia-reperfusion injury

中性粒细胞是人体含量最多的天然免疫细胞, 起到重要的免疫防御作用。通常认为中性粒细胞通过吞噬、释放抗菌肽抵抗微生物入侵, 近年来, 研究者发现了一种新机制—中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophils extracellular traps, NETs)<sup>[1]</sup>。2004 年, 有研究者初次发现 NETs 的存在, 在体外用白细胞介素 8 (interleukin, IL-8)、佛波酯 (phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA) 或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激中性粒细胞后, 发现细胞表面形成明显突起, 一段时间后在电镜下观察发现细胞周围存在一种网状结构<sup>[2]</sup>。NETs 是中性粒细胞在活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、肽酰基精氨酸脱亚氨酶 4 (peptidylarginine deiminase 4, PAD4)、自噬等多种因素<sup>[3]</sup>的影响下释放出的一种以 DNA 为基本骨架, 附着以颗粒蛋白和组蛋白的高浓度丝网状结构。NETs 的释放过程称为 NETosis, 这是一种区别于细胞坏死与细胞凋亡的过程, 目前并不清楚 NETosis 的具体机制是什么, 但通常认为与细胞膜的破裂或囊泡的释放有关<sup>[4]</sup>。

### 1 NETs 产生、释放及与凋亡、坏死的区别

高分辨率扫描电子显微镜显示, NETs 由 DNA 片段和蛋白质组成。经过染色后发现 DNA 是 NETs 的主要结构成分,

在使用脱氧核糖核酸酶 (DNase I) 短暂处理后造成了 NETs 的崩解。相反, 蛋白酶处理后 NETs 骨架较为完整, 这表示 DNA 不受影响<sup>[2]</sup>。通过免疫荧光分析证实, NETs 含有中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、髓过氧化物酶、乳铁蛋白和明胶酶等蛋白质, 但 NETs 中不存在常见的胞质蛋白<sup>[2]</sup>。

NETosis 包括细胞的去核化, 染色质的去浓缩、核膜以及颗粒膜的崩解<sup>[1]</sup>, 并不一定造成细胞死亡<sup>[5-6]</sup>。NETosis 可以由微生物和内源性刺激引发, 例如损伤相关模式分子和免疫复合物、胆固醇晶体、细菌、真菌、病毒等<sup>[7]</sup>。NETosis 不同于细胞凋亡和细胞坏死: 发生 NETosis 时核膜分解后核内容与颗粒蛋白合并、染色质去浓缩, 细胞收缩将 DNA 和蛋白质排出形成 NETs, NETs 在细胞外固定病原微生物, 使其成为免疫细胞的靶点; 细胞凋亡是程序化死亡, 细胞收缩、染色质凝聚、细胞核分段化、细胞质出现空泡; 坏死源于急性细胞损伤, 细胞膨胀, 失去分叶核核型直到细胞膜破裂并释放内容物到胞外。与凋亡不同的是, NETosis 和坏死都导致组织炎症的发生<sup>[1]</sup>。

NETs 的释放方式有两种 (图 1), 第一种是由金黄色葡萄球菌通过补体受体或 Toll 样受体 2 (toll-like receptor 2, TLR2), 或通过大肠杆菌作用于 TLR4 或 TLR4 激活的血小



板诱导。在几分钟内发生 NETosis,可独立于细胞死亡而发生,包括核膜破裂排出染色质,释放颗粒蛋白。释放 NETs 后留下活化的无核细胞质,继续发挥吞噬作用;第二种是 PMA、抗体、胆固醇晶体诱发的 NETosis,在刺激数小时后细胞膜破裂排出 NETs,中性粒细胞死亡<sup>[7]</sup>。

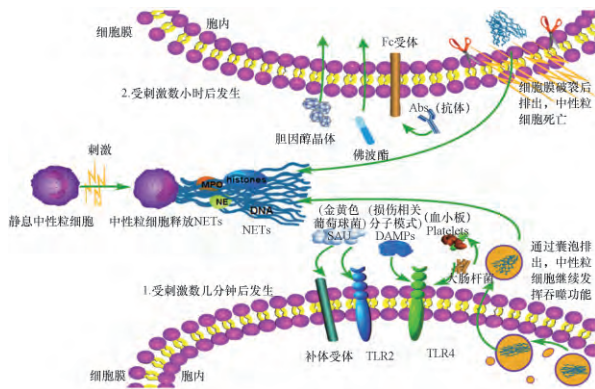


图1 NETs 的两种释放方式

我们还发现,不同的研究者对 NETs 的释放过程以及释放出 NETs 后细胞死亡的定义有所不同,在相应定义下涉及的细胞类型也有所区别。例如有研究者将 NETs 释放后的死亡方式称为 NETotic 细胞死亡<sup>[8]</sup>,但这种方式仍缺乏较为明确的表型<sup>[9]</sup>,本文仍使用 NETosis 对中性粒细胞胞外诱捕网的释放过程进行称谓,认为 NETs 释放后的细胞死亡是 NETosis 发生后的一种结果。

## 2 调控 NETs 形成的关键因素

NETosis 依赖于 ROS 的作用,如超氧阴离子( $O_2^-$ )和过氧化氢( $H_2O_2$ ),其通过 NADPH 氧化酶产生。从慢性肉芽肿性疾病(chronic granulomatous disease, CGD)患者因缺乏具有活性的 NADPH 氧化酶而无法产生 NETs<sup>[1]</sup>。

PAD4 在 NETs 形成中也起到关键作用,其将组蛋白的精氨酸残基瓜氨酸化形成瓜氨酸化的组蛋白(CitH3),只有染色质去浓缩才能形成 NETs,而瓜氨酸化的组蛋白直接参与了这一过程。用 PAD4 敲除小鼠与野生型小鼠共同实验,给予相同的 LPS 与 PMA 处理后用蛋白印迹法检测发现 PAD4 敲除小鼠体内没有 CitH3,且没有发现 NETs 的形成<sup>[10]</sup>。如果对 PAD4 敲除小鼠进行处理,使其 PAD4 过表达后会发现小鼠在 36 h 内出现高密度的 CitH3、去浓缩的染色质,之后形成了大量细胞外网状结构。此过程中未发现 caspase-3 的剪切,这也证明了 PAD4 过表达后引起的不是细胞凋亡而是 NETosis<sup>[11]</sup>。细胞内  $Ca^{2+}$  峰值对于在中性粒细胞激活时细胞内信号转导是十分重要,并且 PAD4 由  $Ca^{2+}$  激活<sup>[3]</sup>。

中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)与髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)也在调节 NETs 形成过程中起到了重要作用。中性粒细胞未受刺激时,NE 和 MPO 储存在胞质的颗粒中。在活化和 ROS 产生后,NE 从颗粒易位

至细胞核并切割组蛋白以及促进染色质去浓缩。随后 MPO 与染色质结合促进染色质去浓缩。NE 对于 NETs 形成是不可少的,NE 和 MPO 协同增强染色质去浓缩,导致细胞膜破裂和 NETs 的释放。实验还发现 NE 基因敲除小鼠无法形成 NETs<sup>[12]</sup>。

自噬参与 NETs 的释放。mTOR(雷帕霉素靶蛋白)是在包括中性粒细胞在内的许多哺乳动物细胞中参与自噬的关键调节因子。抑制 mTOR 活化可以驱动自噬发生,诱导组蛋白瓜氨酸化与 NETs 的释放<sup>[13]</sup>。在使用针对自噬的抑制剂缬氨霉素时发现细胞不再出现空泡化,染色质也无法去浓缩,导致了 NETosis 的减少与细胞凋亡的增加<sup>[14]</sup>。

## 3 NETs 与 I/R 损伤

大量研究表明 NETs 加剧 I/R 损伤。动脉搭桥术、溶栓疗法、经皮腔内冠脉血管成形术、心脏外科体外循环、心肺复苏、断肢再植和器官移植等方法的建立和推广应用,使许多组织器官缺血后重新得到血液再灌注。其目的在于恢复组织器官功能并起到修复作用,但同时也导致了 I/R 损伤。其发生机制尚未阐明,但认为线粒体损伤、自由基生成增多、钙超载、炎症反应过度激活可能是主要原因。

### 3.1 心脏 I/R 损伤

目前,临床上主张早期进行再灌注作为急性心肌梗死的主要治疗方式之一。溶栓治疗和经皮腔内冠状动脉介入治疗都旨在降低心肌损伤的程度。然而,大量的实验和临床证据表明,再灌注可以通过阻塞的冠状动脉恢复血流,但加剧了心肌损伤程度<sup>[15]</sup>。心肌 I/R 存在多种病理生理学现象,包括心律失常、心肌顿抑、无复流现象、炎症等<sup>[16]</sup>。影响其发生的关键因素有氧化应激、钙超载、pH 的快速恢复、线粒体膜电位的破坏等<sup>[17]</sup>。在受到 I/R 损伤的心肌中发现了 NETs 的存在<sup>[18]</sup>。心肌 I/R 损伤导致细胞因子增加、自噬激活和 ROS 的生成,对 NETosis 的发生十分关键。在心肌缺血部位的血液循环中,NETs 的形成不仅为血栓形成提供了支架,而且会加重内皮细胞的损伤,这两者都是造成冠状动脉无复流的重要原因。在使用 rt-PA 的基础上加入 DNase I 处理后发现梗死面积下降,M 型超声心动图显示心脏功能改善且比单一使用纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)或 DNase I 效果显著<sup>[19]</sup>。这证明了 NETs 在心肌 I/R 中发挥了加剧损伤的作用。rt-PA 和 DNase I 联合治疗主要针对 I/R 中 NETs 引起的无复流现象。

### 3.2 脑 I/R 损伤

在研究缺血性中风的实验中建立了大鼠永久大脑中动脉堵塞再灌注模型(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MACO/R)的模型,中性粒细胞在受伤后很快渗入受损的脑组织并加重炎症,随后在不同的时间点于软脑膜、纹状体、脑实质中发现了 CitH3,证明了 NETs 的存在。一种损伤相关模式分子(DAMP)—HMGB1,在 MACO/R 模型中大量积累在血清中,促进了 CitH3 的形成。全巯基和二



硫化物类型的 HMGB1 分别通过其特异性受体 CXCR4 和 TLR4 诱导 CItH3。重要的是, HMGB1 不仅诱导了 NETosis, 而且作为 NETs 的一部分被排出细胞外, 有助于 NETosis 介导的神经元死亡。在神经细胞死亡和 NETosis 之间存在恶性循环<sup>[20]</sup>。脑缺血后处理(ischemic post-conditioning, IPOC) 已被证明对脑 I/R 损伤具有神经保护作用。IPOC 可以抑制自噬与 HMGB1 释放。自噬<sup>[21]</sup>与 HMGB1<sup>[22]</sup>均已被证实在大鼠 I/R 损伤中发挥了作用; 自噬<sup>[3]</sup>与 HMGB1<sup>[20]</sup>也在 NETs 形成中发挥了作用, 因此我们考虑自噬与 HMGB1 可能是通过 NETs 的形成加剧了脑 I/R 损伤。

### 3.3 肝 I/R 损伤

在肝脏 I/R 损伤模型中, 重组 HMGB1 蛋白处理后通过 TLR4/9 增加 CItH3 表达和 NETs 的形成参与了 I/R 损伤<sup>[20]</sup>。聚环氧乙烷(DRP)是一种用于减少血管内阻力的无毒聚合物, 在小鼠肝脏缺血-再灌注损伤后发现高水平 CItH3, 用 DRP 处理后其含量下降, 而且与对照相比, 在 DRP 处理的肝脏 I/R 的小鼠中, MPO-DNA 复合物在血清中的含量降低。DRP 也会减少肝脏中血小板聚集和微血栓形成, 可能是通过作用于 NETs 来实现的, 这也证明了 NETs 可能通过嵌顿血管的无复流现象造成缺血-再灌注损伤。

### 3.4 肠 I/R 损伤

当大鼠发生肠 I/R 损伤时, 大量中性粒细胞就会渗入肠道组织, 然后发生 NETosis 导致游离 DNA (cfDNA) 大量释放到血液中。在缺血 1 h 和再灌注 2 h 后, 大鼠血清和回肠组织中很容易检测到细胞外 DNA。这与先前的诸多研究结果相吻合, 认为这证明了 NETs 的存在。NETs 可以破坏肠上皮细胞而导致炎症反应, 加剧了肠道损伤, 肠道 I/R 损伤后细胞紧密连接和细胞骨架结构的功能完整性被破坏。因此认为 NETs 参与了 I/R 损伤后的肠道炎症的发生<sup>[23]</sup>。

### 3.5 肾 I/R 损伤

PAD4 在 I/R 诱导的急性肾损伤中起关键作用。在小鼠肾 I/R 之前, 用 DNase I 处理可以抑制 NETs 形成并且部分保护小鼠免受 I/R 诱导的肾损伤。PAD4 特异性抑制剂 YW3-56 有效抑制 I/R 诱导的小鼠肾损伤。在 PAD4 缺陷小鼠中, 来自野生型小鼠的中性粒细胞的转移足以促进肾脏中的 NETs 形成和 I/R 后肾功能的降低。相比之下, 在接受来自 PAD4 缺陷小鼠的嗜中性粒细胞的 PAD4 敲除小鼠肾脏中未显示出可检测的 NETs, 并且受到 I/R 诱导的肾损伤的保护。通过该实验发现 NETs 的有无和肾功能的降低与否是同步的<sup>[24]</sup>。

### 3.6 肢体 I/R 损伤

TLR 已被证明在介导静脉血栓形成和心脏和大脑的 I/R 损伤中发挥了关键作用, 且 TLR 在 NETs 形成中发挥了重要作用<sup>[7]</sup>。TLR4 突变小鼠后肢 I/R 损伤的减轻也与 NETs 的减少有关。通过野生型(WT)小鼠与 TLR4 突变(TLR4m)小鼠进行实验, 将小鼠后肢进行 I/R, 发现 WT 组的肌纤维损伤显著大于 TLR4m 组, WT 组的 MPO 阳性细胞显著多于

TLR4m 组, 显现出 MPO 标记阳性的细胞即中性粒细胞密度增加的区域也显示 NETs 含量的增高。NETs 主要存在于间质组织, 血管周围和微血管血栓中。经免疫荧光显示在 TLR4m 组中 NETs 的量较低, 并且在对照对侧后肢组织切片中检测不到 NETs 的存在, 而在 DNase I 处理后对 WT 组织切片进行 NETs 染色后发现免疫荧光显示间质中 NETs 显著减少<sup>[25]</sup>。

NETs 在器官 I/R 损伤中起到了负面的作用, 表现为降低器官功能、引起炎症、与内皮细胞作用并造成损伤、导致神经细胞死亡、嵌顿微血管等。

## 4 结论

中性粒细胞在 I/R 损伤中起到关键作用, NETs 由中性粒细胞释放, 且 NETosis 与 I/R 损伤的机制存在交集, 例如通过 NADPH 产生 ROS、Ca<sup>2+</sup> 超载与对 PAD4 的激活、TLR 家族的 TLR4 在炎症反应与 NETs 形成中均发挥作用, 因此 NETs 参与并影响了组织器官的 I/R 损伤。现在, 尚不明确 NETs 是通过何种机制参与并影响 I/R 损伤, 我们猜测可能是 NETs 作用于血管内皮细胞造成水肿以及细胞间隙增大并在损伤部位聚集造成了微血管嵌顿、损伤黏膜上皮细胞及细胞连接加剧炎症、NETs 上附着的颗粒蛋白具有细胞毒性造成组织细胞损伤并延缓组织修复、刺激巨噬细胞与树突状细胞产生细胞因子造成炎症反应过度激活等, 以此为研究方向可能会有所进展。通过减弱 I/R 损伤后的氧化应激、抑制 PAD4 的活性、防止 Ca<sup>2+</sup> 浓度剧烈变化、抑制 TLR4 参与的信号通路活性、减弱 NETs 上的颗粒蛋白毒性可能会缓解 NETs 造成的损伤<sup>[26-27]</sup>。将 NETs 作为治疗的靶点或采用针对 NETs 的治疗方案可以减缓 I/R 损伤, 这对疾病治疗具有重要意义。

利益冲突: 无

## 参 考 文 献

- [1] Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*, 2007, 176(2): 231-241. DOI: 10.1083/jcb.200606027.
- [2] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535. DOI: 10.1126/science.1092385.
- [3] Moschonas IC, Tselepis AD. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288: 9-16. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.919.
- [4] Jorch SK, Kubers P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease[J]. *Nat Med*, 2017, 23(3): 279-287. DOI: 10.1038/nm.4294.
- [5] Sørensen OE, Borregaard N. Neutrophil extracellular traps - the dark side of neutrophils[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5): 1612-1620. DOI: 10.1172/JCI84538.
- [6] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5.
- [7] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147. DOI: 10.1038/nri.2017.105.



- [ 8 ] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death; recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [ J ]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 ( 3 ): 486-541. DOI:10. 1038/s41418-017-0012-4.
- [ 9 ] Conrad M, Angeli JP, Vandenabeele P, et al. Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities [ J ]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15 ( 5 ): 348-366. DOI: 10. 1038/nrd. 2015. 6.
- [ 10 ] Li P, Li M, Lindberg MR, et al. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps [ J ]. *J Exp Med*, 2010, 207 ( 9 ): 1853-1862. DOI: 10. 1084/jem. 20100239.
- [ 11 ] Leshner M, Wang S, Lewis C, et al. PAD4 mediated histone hypercitullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures [ J ]. *Front Immunol*, 2012, 3: 307. DOI: 10. 3389/fimmu. 2012. 00307.
- [ 12 ] Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, et al. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps [ J ]. *J Cell Biol*, 2010, 191 ( 3 ): 677-691. DOI:10. 1083/jcb. 201006052.
- [ 13 ] Itakura A, McCarty OJ. Pivotal role for the mTOR pathway in the formation of neutrophil extracellular traps via regulation of autophagy [ J ]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 305 ( 3 ): C348-C354. DOI:10. 1152/ajpcell. 00108. 2013.
- [ 14 ] Remijsen Q, Vanden Berghe T, Wirawan E, et al. Neutrophil extracellular trap cell death requires both autophagy and superoxide generation [ J ]. *Cell Res*, 2011, 21 ( 2 ): 290-304. DOI: 10. 1038/cr. 2010. 150.
- [ 15 ] Savchenko AS, Borissoff JI, Martinod K, et al. VWF-mediated leukocyte recruitment with chromatin decondensation by PAD4 increases myocardial ischemia/reperfusion injury in mice [ J ]. *Blood*, 2014, 123 ( 1 ): 141-148. DOI: 10. 1182/blood-2013-07-514992.
- [ 16 ] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target [ J ]. *J Clin Invest*, 2013, 123 ( 1 ): 92-100. DOI:10. 1172/JCI62874.
- [ 17 ] Yang CF. Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury [ J ]. *Tzu Chi Med J*, 2018, 30 ( 4 ): 209-215. DOI:10. 4103/tmj. tmj\_33\_18.
- [ 18 ] Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction [ J ]. *Eur Heart J*, 2015, 36 ( 22 ): 1405-1414. DOI:10. 1093/eurheartj/ehv007.
- [ 19 ] Ge L, Zhou X, Ji WJ, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemia-reperfusion injury-induced myocardial no-reflow; therapeutic potential of DNase-based reperfusion strategy [ J ]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308 ( 5 ): H500-H509. DOI: 10. 1152/ajpheart. 00381. 2014.
- [ 20 ] Kim SW, Lee H, Lee HK, et al. Neutrophil extracellular trap induced by HMGB1 exacerbates damages in the ischemic brain [ J ]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7 ( 1 ): 94. DOI: 10. 1186/s40478-019-0747-x.
- [ 21 ] Lin XL, Xiao WJ, Xiao LL, et al. Molecular mechanisms of autophagy in cardiac ischemia/reperfusion injury [ J ]. *Mol Med Rep*, 2018, 18 ( 1 ): 675-683. DOI:10. 3892/mmr. 2018. 9028.
- [ 22 ] Wang J, Han D, Sun M, et al. Cerebral ischemic post-conditioning induces autophagy inhibition and a HMGB1 secretion attenuation feedback loop to protect against ischemia reperfusion injury in an oxygen glucose deprivation cellular model [ J ]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 ( 5 ): 4162-4172. DOI:10. 3892/mmr. 2016. 5747.
- [ 23 ] Wang S, Xie T, Sun S, et al. DNase-1 Treatment Exerts Protective Effects in a Rat Model of Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury [ J ]. *Sci Rep*, 2018, 8 ( 1 ): 17788. DOI: 10. 1038/s41598-018-36198-2.
- [ 24 ] Raup-Konsavage WM, Wang Y, Wang WW, et al. Neutrophil peptidyl arginine deiminase-4 has a pivotal role in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury [ J ]. *Kidney Int*, 2018, 93 ( 2 ): 365-374. DOI:10. 1016/j. kint. 2017. 08. 014.
- [ 25 ] Oklu R, Albadawi H, Jones JE, et al. Reduced hind limb ischemia-reperfusion injury in Toll-like receptor-4 mutant mice is associated with decreased neutrophil extracellular traps [ J ]. *J Vasc Surg*, 2013, 58 ( 6 ): 1627-1636. DOI: 10. 1016/j. jvs. 2013. 02. 241.
- [ 26 ] 刘园园, 邓国英, 王秋根. 氧化应激刺激下瞬时受体电位 M 通道在缺血再灌注损伤中的研究进展 [ J ]. *中国心血管杂志*, 2019, 24 ( 5 ): 466-470. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5410. 2019. 05. 018.
- [ 27 ] Liu YY, Deng GY, Wang QG. Research progress of melastatin channel in transient receptor potential in ischemia-reperfusion injury induced by oxidative stress [ J ]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24 ( 5 ): 466-470. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5410. 2019. 05. 018.
- [ 27 ] 朱凯驿, 闫超, 于晓雪, 等. 脂联素及其受体在心血管疾病中的作用和机制的研究进展 [ J ]. *中国心血管杂志*, 2019, 24 ( 5 ): 487-489. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5410. 2019. 05. 024.
- [ 27 ] Zhu KY, Yan C, Yu XX, et al. Advances in the role and mechanism of adiponectin and its receptors in cardiovascular diseases [ J ]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24 ( 5 ): 487-489. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5410. 2019. 05. 024.

(收稿日期:2019-10-22)

(本文编辑:李鹏)