

ATP 敏感性钾通道:介导心肌缺血再灌注损伤的新靶点

曹洪帅¹, 蔺雪峰², 董昊晨², 韩轩茂²

(1. 内蒙古科技大学包头医学院研究生学院, 2. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院心内一科, 内蒙古包头市 014040)

[关键词] ATP 敏感性钾通道; 心肌缺血再灌注损伤; 细胞凋亡

[摘要] 缺血心肌在恢复灌注后, 病情反而加重, 引起心肌超微结构的不可逆性改变, 造成心肌功能、代谢及电生理方面的进一步损伤的现象, 称为心肌缺血再灌注损伤(MIRI)。细胞凋亡与大部分心血管疾病的发生发展密切相关, 在众多心脏疾病如心力衰竭、心肌梗死、心律失常、心肌病等中都存在细胞凋亡。细胞凋亡在 MIRI 进展中发挥着重要作用。ATP 敏感性钾通道(KATP)参与细胞的多种活动和功能调节, 具有扩张血管和心肌保护的作用, 日益成为关注的热点, 但该通道调控细胞凋亡的详尽机制尚未明确。本文综述了 KATP 介导 MIRI 作用及可能机制的近期研究进展。

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

ATP-sensitive potassium channel: New target for mediating myocardial ischemia reperfusion injury

CAO Hong-Shuai¹, LIN Xue-Feng², DONG Hao-Chen², HAN Xuan-Mao²

(1. Graduate School, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, 2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014040, China)

[KEY WORDS] ATP-sensitive potassium channel; Myocardial ischemia reperfusion injury; Cell apoptosis

[ABSTRACT] After reperfusion, the condition of the ischemic myocardium aggravates, which causes the irreversible change of myocardium ultrastructure, resulting in the further damage of cardiac function, metabolism and electrophysiology; It is called myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI). Cell apoptosis is closely related to the development of most cardiovascular diseases. There is cell apoptosis in many heart diseases, such as heart failure, myocardial infarction, arrhythmia, cardiomyopathy and so on. Cell apoptosis plays an important role in the progress of MIRI. ATP-sensitive potassium channel (KATP) participates in a variety of activity and function regulation of cells, and it has the role of dilating blood vessels and myocardial protection, so increasingly becoming a hot spot of concern. However, the detailed mechanism of KATP regulating cell apoptosis is not yet clear. This review summarizes the recent progress in the role and possible mechanisms of KATP mediated MIRI.

随着人口老龄化, 冠心病的发病率和死亡率逐年增高, 缺血性心脏病仍是患者致死的重要原因, 全世界近 17 亿缺血性心脏病患者中, 40% 的病例为 ST 段抬高型心肌梗死^[1]。心肌保护技术中无论是溶栓, 还是经皮冠状动脉介入治疗术, 尽管降低了死亡率, 但心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 仍是影响患者预后的主要原因, 因此如何减轻 MIRI 成为获得最佳疗

效的主要难题^[2]。随着对 ATP 敏感性钾通道 (ATP-sensitive potassium channel, KATP) 与 MIRI 的研究逐渐深入, KATP 备受关注, 该通路的研究可为临床防治 MIRI 提供新的理论依据。

1 心肌缺血再灌注损伤

MIRI 是指缺血心肌在恢复灌注以后, 病情反而

[收稿日期] 2017-12-19

[修回日期] 2018-01-05

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2016MS08101)

[作者简介] 曹洪帅, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科学, E-mail 为 15369327582@163.com。通讯作者蔺雪峰, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管内科学, E-mail 为 1156961689@qq.com。

加重,进而引起心肌超微结构的不可逆性改变,造成心肌功能、代谢及电生理方面的进一步损伤。MIRI 常见的机制有 Ca^{2+} 超载、氧化应激、凋亡与自噬等,一些微小 RNA 及 Toll 样受体等也参与其中,这些机制相互联系,相互作用^[3]。心肌纤维化是心脏间质成纤维细胞过度增殖、异常分布的结果,与多种心血管疾病密切相关,是心脏病患者猝死的潜在危险因素。心肌细胞凋亡是多种心血管疾病发生发展心脏由代偿性向病理性转变的重要细胞学基础,大量研究表明,在众多心脏疾病,如心力衰竭、心律失常、心肌病、心肌梗死等中都有心肌细胞凋亡的发生^[4]。MIRI 可以诱导心肌细胞凋亡,细胞凋亡可能是 MIRI 进展的重要环节之一^[5]。

1.1 钙离子

钙超载对 MIRI 的影响已广为人知,其中缺血期间,胞浆内 Ca^{2+} 浓度明显升高。 Ca^{2+} 作为第二信使可以激活磷脂酶,促进细胞结构蛋白的降解,甚至引起染色体的结构功能障碍。钙超载还可以开放线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP), 破坏线粒体,释放细胞色素 C,最终导致细胞内凋亡蛋白 Caspase-3 的增加,促进凋亡。因此胞浆中钙离子浓度升高是细胞凋亡的启动因素^[6]。并且超载的 Ca^{2+} , 有助于不可逆转的将 ATP 迅速转化为 ADP 和 AMP, 从细胞中渗出并降低心脏功能。

1.2 自由基与一氧化氮

在缺血发作期间,活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 表现出双相行为:1 min 内,产生少量的 ROS; 而 20~25 min 之后,形成了更高的 ROS 浓度^[7-9]。研究表明,低剂量的过氧化氢即可诱导多种形式的细胞凋亡途径。细胞缺血后产生过量的一氧化氮 (nitric oxide, NO), 过量的 NO 可诱发坏死性细胞损伤。研究^[10-13]表明,硫化氢、NO、一氧化碳等气体分子广泛参与各个系统的生理、病理过程,尤其在调控心血管系统的舒张血管平滑肌、保护血管内皮细胞、调节心力衰竭、对抗再灌注损伤等方面,它们也可参与炎症反应等病理生理过程。

1.3 死亡受体

死亡受体是肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体超家族成员之一,是一种跨膜 I 型膜蛋白。作为一条外在的细胞信号转导通路,死亡受体通过与相应的死亡配体或因子结合,激活细胞内的凋亡机制,诱导细胞凋亡。胞浆中介导细胞凋亡信号的结合并启动细胞内部的凋亡程序的结构为 2~6 个半胱氨酸重复亚结构域,即死亡结构域,

它是死亡信号产生及死亡分子结合的部位,也是决定蛋白-蛋白相互作用顺序和活化核转录因子 κB 的部位^[14]。目前发现,与心肌细胞 MIRI 有关的死亡受体有: Fas、肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)、死亡受体 3 (death receptor 3, DR3)、DR4、DR5 等,其中 TNFR1 和 DR3 的传导途径类似,但未明确 DR3 是否参与 MIRI; 虽然 DR4、DR5 均有表达,但 DR5 表达更高,且与 MIRI 细胞凋亡有较高的相关性。

1.4 炎症因子

炎症反应也是 MIRI 中重要的一环。多个研究发现,心肌发生缺血再灌注损伤时,导致心肌表面的内皮结构受损,促使中性粒细胞附于心肌血管内皮,并且释放大量的炎症因子,如白细胞介素 1、TNF 及白细胞介素 6 等。这些因子不仅介导损伤心肌组织,而且促使凋亡细胞黏附、聚集于心肌表面,阻塞心肌毛细血管,引起微循环障碍,同时产生血管活性物质,增加活性氧类物质,释放细胞毒性物质,进一步加重组织急性损伤^[15-17]。

2 心脏保护机制

2.1 缺血预适应

人的心、脑等重要器官在预先接受短暂、非致病的缺血缺氧 (一般 2~5 min) 后,能够激发人体免疫系统的应急反应,释放内源性保护物质如腺苷、NO 等,这些物质参与保护心肌和能量代谢,减轻随后更长时间因缺血缺氧造成的损伤,从而降低心脑血管疾病的死亡率,这种现象被称为缺血预适应,其被认为是最强大的内源性心脏保护机制之一。心肌短暂缺血时,心肌内产生一定量内源性介质并与相应的受体结合,激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 并使之由胞质转位到胞膜,在心肌经历随后的持续缺血时,其胞膜上已分布了处于活化状态的 PKC,并立即使具有保护作用的靶蛋白 5-核苷酸酶磷酸化,引起 ATP 依赖的钾离子通道开放,动作电位时程缩短,降低 ATP 的消耗,减轻心肌酶的漏出,减少氧自由基的损害,最终降低 MIRI 的伤害^[18-19]。

2.2 激活激酶系统

正常细胞内存在着一些激酶信号系统,如 PKC、蛋白激酶 G、再灌注损伤营救激酶 (reperfusion injury salvage kinase, RISK)、糖原合成酶激酶 3 β 、信号转导和转录激活因子 3^[20]。RISK 途径包括磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 途径和细胞外信号调节激

酶途径,通过激活鸟苷酸环化酶、一氧化氮合酶、PKC ϵ ,最终作用于线粒体和钾离子通道,减少mPTP开放和增加K⁺通道开放,保护心肌细胞抵抗细胞内和线粒体内钙超载、氧化应激反应和ATP耗竭。关于PKC的异构体, ϵ 和 δ 异构体在心脏保护中起相反的作用。有趣的是,PKC ϵ 的激活对心脏具有保护作用,而PKC δ 的激活介导心肌缺血引起的损伤。最近的证据表明,PKC ϵ 激活线粒体醛脱氢酶2,去除脂质的产物过氧化^[21],从而保护线粒体功能。而PKC δ 激活线粒体丙酮酸脱氢酶激酶,从而抑制丙酮酸脱氢酶和ATP再生。此外,PKC δ 的激活诱导受损缺血后肌细胞再灌注,从而导致进一步的组织损伤^[22-23]。PKC ϵ 的这种保护作用存在于缺血后处理中,通过在损伤区升高PKC ϵ ,抑制mPTP的开放,同时限制PKC δ 的易位,从而发挥心肌保护作用^[24]。

3 钾离子通道参与心血管保护

目前临床对MIRI的保护方法都是外源性的,如增加心肌氧和能量供应,减轻心脏负担和减少能量消耗,但每一种方法均有其不足之处和副作用。线粒体在MIRI的心脏保护中起着独特和关键的作用,新兴的治疗方法集中在分子水平上特定的线粒体位点。目前Ca²⁺在细胞中的积累是导致MIRI诱导的细胞死亡的关键步骤,而线粒体钾离子通道作为最新的药理目标,代表了一个有前景的研究领域。正常情况下,线粒体内膜几乎不能渗透K⁺,相反,在应激或缺血条件下,线粒体KATP的开放,引起K⁺的显著内流,水的扩散和阴离子的吸收,导致基质膨胀,同时使线粒体膜发生了去极化,降低了线粒体外Ca²⁺内流的驱动力,从而减少了Ca²⁺超载所引起的损伤^[25]。

3.1 KATP 在新陈代谢方面发挥作用

心脏KATP将细胞代谢的变化与膜兴奋性耦合,并在代谢应激期间被激活,在基础有氧条件下,KATP通道被认为是关闭的。KATP的作用备受关注,在调节新陈代谢方面发挥了新的作用^[26],该通道的研究可为临床防治MIRI提供新的理论依据。Cao等^[27]使用新鲜分离的成年大鼠心肌细胞建立缺氧/复氧模型,KATP通道状态受到其特异性开放剂二氮嗪或阻断剂5-羟基去酰胺的干扰。当KATP通道打开时,3个能量代谢相关基因(MT-ND6、IDH2和Acadl)上调,表明KATP通道的开放导致能量动员,在MIRI期间触发心肌细胞的能量平衡中

起生理作用,调节心肌缺血再灌注期间能量消耗可能是减少MIRI的有效方法。白藜芦醇作为影响能量代谢的天然化合物,也被认为具有一系列心脏保护作用;然而,其对能量代谢的整体影响以及涉及心脏保护的潜在机制需要进一步研究。Du等^[28]证明了白藜芦醇通过AMPK-Kir6.2/KATP信号途径发挥心脏保护作用,含有Kir6.2的KATP通道对于白藜芦醇的心脏保护作用是不可缺少的。

3.2 抑制心肌线粒体诱导Ca²⁺超载

Yang等^[29]证明,在大鼠中静脉内分别输注小电导钙激活钾通道激动剂/拮抗剂后,可有效减少/增强由冠状动脉闭塞引起的局部梗死面积;说明小电导钙激活钾通道的开放可保护心脏和线粒体免受缺血再灌注损伤,且在抑制心肌线粒体诱导Ca²⁺超负荷导致的氧化应激损伤中也发挥着重要作用。有研究^[30]发现,KATP激动剂二氮嗪或吡那地尔,通过下调钙感受器,逆转调节细胞内钙稳态,进而减少缺血再灌注心肌细胞中的钙超载。钾通道的激活可挽救与缺血再灌注相关的损伤,可能是通过改变通道的流量改善线粒体膜电位和减少活性氧的产生而发挥效应^[31-35]。维生素C通过减轻Ca²⁺超载,破坏活性氧簇,抑制线粒体通透性的改变,保持线粒体的功能完整性以及膜电位的去极化^[36],最终显著降低MIRI,减轻细胞凋亡。

3.3 抑制心律失常

心肌缺血再灌注可诱发QT间期和动作电位时程的延长,这是心律失常患者的主要心电失调。在豚鼠心室肌细胞中,用二亚硫酸钠模拟缺血再灌注模型观察到内向整流钾通道的显著衰减和动作电位时程的显著延长。维生素E(100 μ mol/L)可部分逆转内向整流钾通道的衰减,有利于冠状动脉再灌注治疗^[37]。研究^[38-40]证明,通过影响L-型钙通道和KATP以及内向整流钾通道的表达可产生抗心律失常作用,延缓心肌缺血再灌注心律失常的出现,缩短心肌缺血再灌注心律失常的持续时间,降低心率,缓解心律失常。

4 结 论

综上所述,KATP有望成为治疗因缺血再灌注引起的心肌损伤的新靶点。然而目前多数研究集中于Ca²⁺对MIRI的研究,而K⁺对MIRI的影响也有很多需要探索的领域:(1)线粒体通道确切的分子组成仍然难以确定;(2)具体的K⁺通道激活机制尚未明确;(3)肌细胞和线粒体钾通道作用尚未明

确,尤其是肌细胞和线粒体钾通道之间的相似性是否会阻碍选择性药物的发展。因此,研究 KATP 与 MIRI 的相关性及其可能的机制,特别是 KATP 对心肌细胞的纤维化和凋亡的影响,可为心力衰竭的监测及预后评估提供一种新的研究视角;并以 KATP 为治疗靶点,拓宽 KATP 开放剂在其他领域中的临床应用范围。

[参考文献]

- [1] Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(25): S1-S49.
- [2] 王继春, 胡笑容, 谢菁, 等. 选择性预激动 β_1 肾上腺素受体对大鼠心肌缺血再灌注损伤中高迁移率族蛋白 1 表达的影响及其机制[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(8): 680-685.
- [3] 乔钰惠, 孟增慧, 郭丽君, 等. 心肌缺血再灌注损伤的机制和治疗[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(12): 1 666-671.
- [4] Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease [J] J Transl Med, 2017, 15(1): 87.
- [5] Lamendola P, Di Monaco A, Barone L, et al. Mechanisms of myocardial cell protection from ischemia reperfusion injury and potential clinical implications[J]. Ital Cordial (Rome), 2009, 10(1): 28-36.
- [6] Pimentel AA, Benaïm G. Ca^{2+} and sphingolipids as modulators for apoptosis and cancer[J]. Invest Clin, 2012, 53(1): 84-110.
- [7] Chaube SK, Shrivastav TG, Tiwari M, et al. Neem (Azadirachta indica L.) leaf extract deteriorates oocyte quality by inducing ROS-mediated apoptosis in mammals[J]. Springerplus, 2014, 3: 464.
- [8] Yu D, Li M, Tian Y, et al. Luteolin inhibits ROS-activated MAPK pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Life Sci, 2015, 122: 15-25.
- [9] Solaini G, Harris DA. Biochemical dysfunction in heart mitochondria exposed to ischaemia and reperfusion[J]. Biochem J, 2005, 390(2): 377-394.
- [10] Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 237(3): 527-531.
- [11] Zhao W, Zhang J, Lu Y, et al. The vasorelaxant effect of H_2S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener[J]. EMBO J, 2001, 20(21): 6 008-016.
- [12] 任重, 赵战芝, 彭湘萍, 等. 硫化氢对氧化型低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(11): 891-896.
- [13] 徐文明, 郭润民, 林建聪, 等. 硫化氢通过调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制阿霉素引起的心肌细胞损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(8): 690-694.
- [14] 李小玲, 张在强, 龙洁. 脑缺血细胞凋亡的分子生物学机制[J]. 国外医学(脑血管疾病分册), 2000, 8(4): 247-250.
- [15] Vlodavsky I, Singh P, Boyango I, et al. Heparanase: From basic research to therapeutic applications in cancer and inflammation[J]. Drug Resist Updat, 2016, 29: 54-75.
- [16] 丁昀奕. 心肌缺血再灌注损伤机制研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(40): 8 079-080.
- [17] 杨天睿, 苗云波, 张彤. 心肌缺血再灌注损伤机制探讨[J]. 中国社区医师, 2016, 32(23): 7-8.
- [18] Liem DA, Gho CC, Gho BC, et al. The tyrosine phosphatase inhibitor bis(maltolato)oxovanadium attenuates myocardial reperfusion injury by opening ATP-sensitive potassium channels [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 309(3): 1 256-262.
- [19] 曹泽玲, 杨庭树, 龙超良, 等. 心肌缺血/再灌注损伤的内源性保护机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(8): 912-916.
- [20] 吴宝, 刘红旭. 缺血与药物后处理对心肌缺血/再灌注损伤内源性保护机制影响的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(1): 126-132.
- [21] Chen CH, Budas GR, Churchill EN, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart[J]. Science, 2008, 321(5895): 1 493-495.
- [22] Churchill EN, Murriel CL, Chen CH, et al. Reperfusion-induced translocation of delta PKC to cardiac mitochondria prevents pyruvate dehydrogenase reactivation [J]. Circ Res, 2005, 97(1): 78-85.
- [23] Ikeno F, Inagaki K, Rezaee M, et al. Impaired perfusion after myocardial infarction is due to reperfusion-induced delta PKC-mediated myocardial damage [J]. Cardiovasc Res, 2007, 73(4): 699-709.
- [24] 田军彪, 李希, 万溪, 等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠 PKC δ 、PKC θ 和 PKC ϵ 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(12): 2 867-870.
- [25] Testai L, Rapposelli S, Martelli A. Mitochondrial potassium channels as pharmacological target for cardioprotective drugs [J]. Med Res Rev, 2015, 35(3): 520-553.
- [26] Youssef N, Campbell S, Barr A, et al. Hearts lacking plasma membrane KATP channels display changes in basal aerobic metabolic substrate preference and AMPK activity[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 313(3): H469-H478.
- [27] Cao S, Liu Y, Sun W, et al. Genome-wide expression

- profiling of anoxia/reoxygenation in rat cardiomyocytes uncovers the role of mito-KATP in energy homeostasis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 1-14.
- [28] Du RH, Dai T, Cao WJ, et al. Kir6.2-containing ATP-sensitive K⁺ channel is required for cardioprotection of resveratrol in mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13(1): 1-9.
- [29] Yang M, Camara AKS, Aldakkak M, et al. Identity and function of a cardiac mitochondrial small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel splice variant[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1858(6): 442-458.
- [30] Zhang L, Cao S, Deng S, et al. Ischemic postconditioning and pinacidil suppress calcium overload in anoxia-reoxygenation cardiomyocytes via down-regulation of the calcium-sensing receptor[J]. *Peer J*, 2016, 4(11): e2612.
- [31] Ravindran S, Murali J, Amirthalingam SK, et al. Vascular calcification abrogates the nicorandil mediated cardioprotection in ischemia reperfusion injury of rat heart[J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 89: 31-38.
- [32] Gao Z, Sierra A, Zhu Z, et al. Loss of ATP-sensitive potassium channel surface expression in heart failure underlies dysregulation of action potential duration and myocardial vulnerability to injury[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151337.
- [33] Cordeiro B, Terentyev D, Clements RT. BKCa channel activation increases cardiac contractile recovery following hypothermic ischemia/reperfusion[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(4): H625-H633.
- [34] Choudhury S, Schnell M, Buhler T, et al. Antibodies against potassium channel interacting protein 2 induce necrosis in isolated rat cardiomyocytes[J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(4): 678-689.
- [35] Han XH, Liu P, Zhang YY, et al. Astragaloside IV regulates expression of ATP-sensitive potassium channel subunits after ischemia-reperfusion in rat ventricular cardiomyocytes[J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(4): 321-326.
- [36] Hao J, Li WW, Du H, et al. Role of vitamin C in cardioprotection of ischemia/reperfusion injury by activation of mitochondrial KATP channel[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2016, 64(6): 548-557.
- [37] Chen Y, Yin C, Yan Y, et al. Inhibition of rapid delayed rectifier potassium current (IKr) by ischemia/reperfusion and its recovery by vitamin E in ventricular myocytes[J]. *J Electrocardiol*, 2017, 50(4): 437-443.
- [38] Dudek M, Knutelska J, Ednarski M, et al. Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias via KATP channel activation in isolated rat hearts[J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(3): 499-504.
- [39] Ma Y, Wang Y, Gao Y, et al. Total flavonoids from *Ganshanbian* (Herba *Hyperici Attenuati*) effect the expression of CaL-alpha 1C and K(ATP)-Kir6.1 mRNA of the myocardial cell membrane in myocardial ischemia-reperfusion arrhythmia rats[J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34(3): 357-361.
- [40] Zhang JY, Cheng K, Lai D, et al. Cardiac sodium/calcium exchanger preconditioning promotes antiarrhythmic and cardioprotective effects through mitochondrial calcium-activated potassium channel[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10239-249.
- (此文编辑 曾学清)