

低钙血症是神经系统损伤患者死亡的“加速器”

周南君 汤展宏 赖洁

530021 广西壮族自治区南宁,广西医科大学第一附属医院重症医学科

通讯作者:汤展宏, Email: tangzhanhong139@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.017

【摘要】 在临床诊疗中发现,重症颅脑损伤过程中低钙血症的发生较常见,但却易被忽视,往往延误治疗导致患者病情加重甚至死亡。本文通过对严重颅脑损伤等神经系统损伤基础上继发低血钙所引发的临床症状及相关机制进行分析,为钙离子失衡的早期识别、神经功能转归的评估及危重症患者标准钙离子监控方案的制定提供理论支持。

【关键词】 低钙血症; 出血; 颅脑神经损伤; 卒中; 颅脑损伤

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2011-873); 广西急诊与医学救援人才小高地·广西高校急诊医学重点实验室项目(GXJZ201602)

Hypocalcemia is an "accelerator" for the death of patients with nervous system injury Zhou Nanjun, Tang Zhanhong, Lai Jie

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China

Corresponding author: Tang Zhanhong, Email: tangzhanhong139@sina.com

【Abstract】 In clinical diagnosis and treatment, the occurrence of hypocalcemia during severe nervous system damage is not uncommon but is easily neglected so that delayed treatment, further injury and even death. It can provide theoretical support for the evaluation of the early identification in calcium ion imbalance and the development of standard calcium ion monitoring program for patients with critical disease by integrating the clinical symptoms induced by low blood calcium based on severe nervous system injury and analyzing the correlation among them.

【Key words】 Hypocalcemia; Bleeding; Cranial nerve injury; Stroke; Craniocerebral injury

Fund program: National Key Clinical Specialty Construction Project of China (2011-873); Guangxi Emergency and Medical Rescue Personnel Small Highland & Key Laboratory of Emergency Medicine in Universities in Guangxi Province (GXJZ201602)

钙离子(Ca^{2+})作为人体内主要电解质构成成分之一,参与神经递质合成与释放、激素合成与分泌、凝血、肌肉收缩等病理生理过程,并在其中发挥重要作用^[1]。低钙血症定义为血清 Ca^{2+} 浓度 $<2.0\text{ mmol/L}$ 。对于急性脑血管意外的早期诊断、及时救治及病程管理已达成共识^[2]。在此基础上,微创治疗、镇静治疗等也逐步被挖掘,可保护患者神经功能和血脑屏障功能,减少并发症^[3-4],但患者在严重神经系统损伤后继发低钙血症时的临床症状不甚明显,又因 Ca^{2+} 浓度失衡与其引发相关并发症的联系不易被识别,导致延误治疗,从而加重病情。现就低钙血症与神经系统损伤不良预后的关系及主要机制进行综述,旨在为临床诊疗提供理论参考。

1 出血

1.1 血小板功能异常与凝血障碍: 血浆中与清蛋白结合而发挥作用的 Ca^{2+} 也称凝血因子IV,经证实其通过干预血小板的聚集、纤维蛋白溶解及蛋白C激活等途径,在调节血小板功能及凝血纤溶过程中发挥重要作用^[5-7]。Lier等^[7]研究表明,若 Ca^{2+} 浓度 $<0.6\text{ mmol/L}$,则可能出现凝血功能不良;对于出血性卒中患者而言, Morotti等^[8]认为,颅内出血的发生与低血清 Ca^{2+} 浓度相关,且维持 Ca^{2+} 稳态可以作为预防再出血的关键环节;对于颅脑损伤患者而言,使 Ca^{2+} 浓度维持在 $>0.9\text{ mmol/L}$ 时,心血管系统以及凝血功能相对安

全^[7];对于缺血性脑卒中患者而言,低血钙也会增加梗死后出血的可能^[8],且患者大面积梗死及不良预后亦被证实与低血清 Ca^{2+} 水平相关^[9]。由此可见,低钙血症通过影响血小板及凝血功能增加了患者的出血风险。

1.2 血管舒张异常: 研究表明,临床上常见的蛛网膜下腔出血和颅内出血多伴随以钾离子(K^+)外流和 Ca^{2+} 内流为主要表现的细胞去极化,此机制引发的 Ca^{2+} 失调可能导致大血管充血和痉挛,加重原发病灶(多因素共同作用使边缘带的损伤转变为关键部位的损伤),引发再出血,并增加远期后遗症的发生^[10];亦有研究表明,急性脑卒中的早期复发、缺血性脑卒中发生致命脑水肿以及出血卒中患者再出血常与高血压相关,其原因可能是 Ca^{2+} 通过激活血管周围的受体,舒张血管平滑肌继而降低血压,从而达到规避再出血风险及减轻神经损伤的目的^[11];同时,因 Ca^{2+} 流动引发的血管平滑肌舒缩使血管紧张性升高,增加原发出血的止血难度,甚至引发再出血^[12],是导致再出血的潜在因素。因此,应警惕低血钙对血管舒张作用的影响,尤以基础血压偏高者为甚。

1.3 内环境紊乱: Ca^{2+} 作为各项生理活动不可或缺的离子成分,对维持内环境稳态有重要作用。常见的疾病发展过程中,电解质失衡与酸碱平衡紊乱共存。有研究表明, Ca^{2+} 对凝血功能的作用亦受血清蛋白、内环境失衡如酸中毒(pH值

每上升 0.1, Ca^{2+} 浓度下降 0.036 ~ 0.050 mmol/L) 等因素影响^[7], 而 Ca^{2+} 浓度失衡可能影响肾脏的离子交换机制, 从而进一步加重内环境紊乱、异常出血, 甚至加速患者死亡。

1.4 其他: 有研究者认为, 脑出血患者并发低钙血症后可能进一步引起血脑屏障破坏, 从而增加血肿破入脑室的风险^[13]; 外伤患者血清 Ca^{2+} 与输血率呈负相关, 因此, 严重损伤后继发低钙血症是病情恶性转归的标志^[1]; 此外, Mamdani 等^[14]发表的个案报道显示, 仅以严重低钙血症为表现而无明显前驱神经系统损伤的患者发生颅内出血后, 经补钙治疗无神经系统并发症遗留, 且无复发, 从而印证了低钙血症引发颅内出血倾向性的观点。因此, 在严重神经系统损伤病程进展中, 多因素导致的 Ca^{2+} 失衡以及由此引发的出血倾向可加速病情恶化甚至死亡。

2 颅脑神经损伤

近年来, 人们逐步意识到在神经细胞缺血 / 再灌注期间, 大量 Ca^{2+} 内流会破坏各种离子泵功能, 从而引发胞内外环境失衡, 导致细胞不可逆转的损伤及坏死, 因此, Ca^{2+} 的流动被认为是决定细胞存活与否的关键因素^[10]; Appel 等^[15]也证实了对于严重卒中患者而言, 血清低 Ca^{2+} 浓度是患者死亡的标志。 Ca^{2+} 浓度失衡的上、下游异常神经电活动机制涉及以下几个方面。

2.1 上游电化学活动异常机制: 有研究表明, 神经细胞电生理活动多受控于 Ca^{2+} 依赖的三磷酸肌醇 (InsP3) / Ca^{2+} 信号通路, 生理状态下, 流经电压门控通道的 Ca^{2+} 形成初始 Ca^{2+} 信号, 而后加强鱼尼丁受体 (RyR) 上的 Ca^{2+} 释放, 从而参与细胞功能调控^[16]。当神经系统损伤时, 多种电化学异常活动通过刺激 Ca^{2+} 流动发挥效应: ① 氧化应激: 即神经型一氧化氮合酶 (nNOS) 诱导 Ca^{2+} 内流机制, 颅神经细胞在创伤刺激后激活 nNOS 产生一氧化氮 (NO) 和超氧化物, 上述产物使 7 型瞬时受体电位 (TRPM7) 激活, 引起 Ca^{2+} 内流, 从而构成了一个致命的氧化应激反馈回路, 最终杀死神经元。Li 等^[17]基于上述机制, 通过药物抑制 nNOS 的诱导来减少 Ca^{2+} 内流, 从而减轻神经损伤, 取得了良好的临床疗效。② 轴突损伤: 当患者遭受颅脑外伤、轴突被撕裂或细胞膜被外力破坏时, 神经元即快速去极化并激活电压门控 Ca^{2+} 通道, 增加细胞内 Ca^{2+} 浓度, 胞外 Ca^{2+} 瞬时减少即可引发后续的神经营损伤, 且部分学者认为轴突损伤已成为颅脑外伤最重要的病理特征之一^[18]。③ 细胞去极化: Du 等^[19]证实了在缺血发生后, 因钠钾泵活性的骤停迅速引起神经细胞去极化, 引发 Ca^{2+} 大量内流, 导致胞质、线粒体及内质网中“钙超载”, 最终形成细胞外钙“赤字”与细胞内钙“超载”, 血清 Ca^{2+} 减少导致后续神经细胞损伤效应。④ 三磷酸腺苷 (ATP) 依赖: 神经系统损伤后的缺血缺氧导致 ATP 合成迅速下降, 使多种 Ca^{2+} 流入和 Ca^{2+} 释放机制失去控制, 造成以 Ca^{2+} 过度内流为主的内稳态破坏^[20]; 同时, 缺血期间跨膜离子梯度的消散和细胞内 Ca^{2+} 快速增加引发能量过度消耗, 又进一步加重细胞代谢障碍^[19], 加速细胞损伤及病情进展。⑤ Ca^{2+} 对剪切力的反应: Maneshi 等^[21]研究表明, 在仿颅脑外伤构

建神经系统模型的胶质细胞中, 促使 Ca^{2+} 内流的机制往往与 Ca^{2+} 对剪切力的反应相关, Ca^{2+} 对剪切加载速率响应很敏感, 且会对重复剪切脉冲进行应答, 这种应答既包含 Ca^{2+} 的内流, 也包括存储钙的释放, 病理状态下 Ca^{2+} 失衡最终加重了神经损伤, 引发不良预后。

2.2 下游电化学活动异常机制: ① 钙激活钾通道 (BKCa) 机制: 在神经损伤缺血缺氧后期复氧、再灌注阶段, 细胞质 Ca^{2+} 升高引起 BKCa 通道短暂过度激活, 触发了包括天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 通路在内的信号通路介导细胞死亡, 因此, BKCa 通道的开放病理状态下被认为是引起脑出血或癫痫的紧急预警, 试验性使用钙钾通道阻滞剂可以提高神经细胞兴奋性、减少神经损伤^[22]也佐证了这一机制。② “钙火花”机制: 研究表明, 肌质网 (SR) 中 RyR 通道介导的局部游离钙的释放是钙依赖平滑肌舒张的主要机制, 这些部位 Ca^{2+} 浓度的增加被称为“钙火花”, 其刺激附近 Ca^{2+} 激活 BKCa 通道, 导致 Ca^{2+} - K^{+} 交换电流, 研究者经调控 RyR 途径增加 Ca^{2+} 的释放可抑制原发 Ca^{2+} 内流, 同时耗竭“火花”部位的钙储存, 以达到减轻神经细胞损伤的目的^[23]。③ 生物能量学危机: 在蛛网膜下腔出血早期, 神经细胞内线粒体钙超载引发活性氧 (ROS) 水平上升, 扩大氧化应激过程, 加速细胞的凋亡和坏死, 导致神经功能损害^[24]。

国内亦有相关报道证实: 神经系统损伤过程中, 钙超载、细胞坏死及氧化应激等病理生理机制的启动与线粒体的断裂、失稳等互为因果、密不可分^[25]。因此, 对于神经系统损伤患者, Ca^{2+} 失衡常为多因素共同作用的结果, 从而加重细胞病理状态下的能量负荷及神经功能损伤, 增加死亡风险。

3 相关神经精神症状及多系统功能影响

Riggs^[26]发现, 抽搐为低钙血症引发的最常见的临床症状, 血清低钙程度过重时, 外周神经膜可以在正常的静息膜电位下自然放电, 继发肢体抽搐表现; 虽无确切证据支持低血钙是诱发癫痫的独立危险因素, 但二者的关系不容忽视^[27]。此外, 低钙血症常诱发心理功能异常, 以易怒、焦虑、困惑、谵妄、妄想、幻觉、抑郁、精神迟钝和痴呆等为主要表现, 慢性缺钙患者舞蹈病及帕金森病的发生率亦高于血钙浓度维持在正常范围内的人群^[26]。根据 Lee 等^[28]的研究结果, 感觉神经元和上皮细胞损伤后, 复杂的 Ca^{2+} 介导的信号对伤口愈合至关重要, 在低氧条件下, 宿主上皮细胞的低氧应激是 Ca^{2+} 动员变化的始动因素, 神经元和上皮细胞间的信号传导减弱, 加上上皮损伤引起 ATP 释放减少, 多种因素共同作用可影响伤口愈合。此外, 在重症神经系统损伤疾病后期, 持续存在的低钙血症亦可引发全身多系统功能失调甚至衰竭, Ca^{2+} 浓度偏低易引发病理相关的电生理重构, 干扰心肌的兴奋收缩耦合, 导致心肌机械功能障碍^[29]及心力衰竭^[30], 肾脏对钙的重吸收异常可加重内环境紊乱^[31]。有研究表明, 急危重症后期并发脓毒症时, 迁移血小板与细菌的收集和包裹联系紧密, 而这一过程同样依赖 Ca^{2+} 活动的调节^[32]。

4 结语

综上所述, 对于严重神经系统损伤患者而言, 低钙血症

可通过影响血管舒张、血小板功能及凝血功能等途径引发再出血；应激反馈回路、ATP依赖、轴突损伤等多种机制加速细胞坏死所致的神经功能损伤后呈现的低血钙成为患者不良预后甚至死亡的标志；同时，对因Ca²⁺浓度降低引发的精神、神经症状以及诸如心血管系统、泌尿系统、免疫系统等多系统功能失调亦应引起重视。虽然目前尚缺乏针对神经系统损伤患者的标准Ca²⁺监控方案，但在疾病诊治过程中，对低钙血症诊断的重视、对严重并发症与Ca²⁺浓度关系的及早识别以及对Ca²⁺失衡的及时纠正，对疾病的良性转归仍起到关键的导向作用。

参考文献

- [1] Ward RT, Colton DM, Meade PC. Serum levels of calcium and albumin in survivors versus nonsurvivors after critical injury [J]. *J Crit Care*, 2004, 19 (1): 54-64.
- [2] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医结合急诊诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (3): 193-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.001. Chinese Society for Integrated Chinese and Western Medicine First Aid Medicine Specialized Committee. Expert consensus of Chinese and Western medicine emergency treatment for acute ischemic stroke in China [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (3): 193-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.001.
- [3] 王翔飞, 张李涛, 褚正民, 等. 微创穿刺引流对高血压脑出血患者疗效及血脑屏障功能的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (3): 249-252. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.007. Wang YF, Zhang LT, Chu ZM, et al. Influence on curative effect and blood brain barrier function of minimally invasive puncture drainage in treatment of patients with hypertensive intra-cerebral hemorrhage [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (3): 249-252. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.007.
- [4] 徐萍, 郑瑞强, 欧晓峰, 等. 咪达唑仑对中重型颅脑损伤患者炎性介质的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 162-165, 197. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.014. Xu P, Zheng RQ, Ou XF, et al. Effect of midazolam on inflammatory mediators in patients with moderate and severe brain injury [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (2): 162-165, 197. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.014.
- [5] Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation [J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1 (7): 1602-1612. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00267.x.
- [6] James MF, Roche AM. Dose-response relationship between plasma ionized calcium concentration and thrombelastography [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004, 18 (5): 581-586. DOI: 10.1053/j.jvca.2004.07.016.
- [7] Lier H, Krep H, Schroeder S, et al. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma [J]. *J Trauma*, 2008, 65 (4): 951-960. DOI: 10.1097/TA.0b013e318187e15b.
- [8] Morotti A, Charidimou A, Phuach CL, et al. Association between serum calcium level and extent of bleeding in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73 (11): 1285-1290. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2252.
- [9] Ovbiagele B, Starkman S, Teal P, et al. Serum calcium as prognosticator in ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2008, 39 (8): 2231-2236. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513499.
- [10] Hubschmann OR, Nathanson DC. The role of calcium and cellular membrane dysfunction in experimental trauma and subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 1985, 62 (5): 698-703. DOI: 10.3171/jns.1985.62.5.0698.
- [11] Bath P. High blood pressure as risk factor and prognostic predictor in acute ischaemic stroke: when and how to treat it? [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17 Suppl 1: 51-57. DOI: 10.1159/000074795.
- [12] Nelson MT, Cheng H, Rubart M, et al. Relaxation of arterial smooth muscle by calcium sparks [J]. *Science*, 1995, 270 (5236): 633-637. DOI: 10.1126/science.270.5236.633.
- [13] 熊瑶, 刘峻峰, 邱建青, 等. 低血钙浓度与脑出血患者血肿体积的相关性 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2017, 14 (7): 363-366. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2017.07.006. Xiong Y, Liu JF, Qiu JQ, et al. Correlation between low serum calcium concentration and hematoma volume in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Chin J Cerebr Dis*, 2017, 14 (7): 363-366. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2017.07.006.
- [14] Mamdani N, Repp AL, Seyoum B, et al. Idiopathic hypoparathyroidism presenting with severe hypocalcemia and asymptomatic basal ganglia calcification followed by acute intracerebral bleed [J]. *Endocr Pract*, 2007, 13 (5): 487-492. DOI: 10.4158/EP.13.5.487.
- [15] Appel SA, Molshatzki N, Schwammenthal Y, et al. Serum calcium levels and long-term mortality in patients with acute stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 31 (1): 93-99. DOI: 10.1159/000321335.
- [16] Berridge MJ. The inositol trisphosphate/calcium signaling pathway in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96 (4): 1261-1296. DOI: 10.1152/physrev.00006.2016.
- [17] Li WT, Zhang SY, Zhou YF, et al. Carvacrol attenuates traumatic neuronal injury through store-operated Ca²⁺ entry-independent regulation of intracellular Ca²⁺ homeostasis [J]. *Neurochem Int*, 2015, 90: 107-113. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.07.020.
- [18] Logsdon AF, Lucke-Wold BP, Turner RC, et al. Role of microvascular disruption in brain damage from traumatic brain injury [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5 (3): 1147-1160. DOI: 10.1002/cphy.c140057.
- [19] Du C, Koretsky AP, Izrailtayan I, et al. Simultaneous detection of blood volume, oxygenation, and intracellular calcium changes during cerebral ischemia and reperfusion *in vivo* using diffuse reflectance and fluorescence [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25 (8): 1078-1092. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600102.
- [20] Li C, Meng L, Li X, et al. Non-NMDAR neuronal Ca²⁺-permeable channels in delayed neuronal death and as potential therapeutic targets for ischemic brain damage [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19 (7): 879-892. DOI: 10.1517/14728222.2015.1021781.
- [21] Maneshi MM, Sachs F, Hua SZ. A threshold shear force for calcium influx in an astrocyte model of traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32 (13): 1020-1029. DOI: 10.1089/neu.2014.3677.
- [22] Chen M, Sun HY, Hu P, et al. Activation of BKCa channels mediates hippocampal neuronal death after reoxygenation and reperfusion [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48 (3): 794-807. DOI: 10.1007/s12035-013-8467-x.
- [23] Löhn M, Jessner W, Fürstenau M, et al. Regulation of calcium sparks and spontaneous transient outward currents by RyR3 in arterial vascular smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 2001, 89 (11): 1051-1057.
- [24] Yan H, Zhang D, Hao S, et al. Role of mitochondrial calcium uniporter in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52 (3): 1637-1647. DOI: 10.1007/s12035-014-8942-z.
- [25] 李俞辰, 王永朋, 戴家兴, 等. 线粒体形态学变化与急性缺血性卒中相关性的研究进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11 (2): 150-154. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.02.010. Li YC, Wang YP, Dai JX, et al. Study progress of correlation between the change of mitochondrial morphology and acute ischemic stroke [J]. *Chin J Stroke*, 2016, 11 (2): 150-154. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.02.010.
- [26] Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances [J]. *Neurol Clin*, 2002, 20 (1): 227-239, vii. DOI: 10.1016/S0733-8619(03)00060-4.
- [27] 林凌, 蒋柳结, 梁乐, 等. 急性卒中并发癫痫患者的临床特征及其危险因素研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24 (10): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.10.012. Lin L, Jiang LJ, Liang L, et al. Clinical features of acute stroke patients complicated with epilepsy and the risk factors [J]. *Pract J Cardiac Cerebr Pneu Vasc Dis*, 2016, 24 (10): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.10.012.
- [28] Lee A, Derricks K, Minns M, et al. Hypoxia-induced changes in Ca²⁺ mobilization and protein phosphorylation implicated in impaired wound healing [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306 (10): C972-985. DOI: 10.1152/ajpcell.00110.2013.
- [29] Mora MT, Ferrero JM, Romero L, et al. Sensitivity analysis revealing the effect of modulating ionic mechanisms on calcium dynamics in simulated human heart failure [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0187739. DOI: 10.1371/journal.pone.0187739.
- [30] Kumari N, Gaur H, Bhargava A, et al. Cardiac voltage gated calcium channels and their regulation by β -adrenergic signaling [J]. *Life Sci*, 2018, 194: 139-149. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.033.
- [31] Blaine J, Chonchol M, Levi M, et al. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10 (7): 1257-1272. DOI: 10.2215/CJN.09750913.
- [32] Gaertner F, Ahmad Z, Rosenberger G, et al. Migrating platelets are mechano-scavengers that collect and bundle bacteria [J]. *Cell*, 2017, 171 (6): 1368-1382. e23. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.001.

(收稿日期: 2018-03-29)