

## 肥大细胞在心力衰竭中的作用及其潜在的自主神经机制

刘恒洋 江洪 余锂镭

(武汉大学人民医院心血管内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室 武汉大学心脏自主神经研究中心, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】** 心力衰竭患者人数近年来不断增加,其临床治疗结果不理想。探究具体发病机制可以为心力衰竭治疗带来新的方向而改善临床结果。肥大细胞及其脑心自主神经机制是心力衰竭发生的重要病理机制之一。现就肥大细胞在心力衰竭中的作用及其脑心自主神经机制做一综述。

**【关键词】** 肥大细胞;心力衰竭;脑心自主神经系统;神经免疫

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.008

## Role of Mast Cells in Heart Failure and Their Underlying Autonomic Neural Mechanisms

LIU Hengyang, JIANG Hong, YU Lilei

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Cardiac Autonomic Nervous System Research Center of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】** The number of patients with heart failure has been increasing in recent years, but the clinical outcome of its treatment is unsatisfactory. Exploring specific mechanisms can lead to new directions in the treatment of heart failure and improve clinical outcomes. Mast cells and their brain-heart autonomic mechanisms are one of the significant pathological mechanisms in the development of heart failure. The purpose of this review was to explore the role of mast cells in heart failure and their brain-heart autonomic mechanisms.

**【Keywords】** Mast cell; Heart failure; Brain-heart autonomic nervous system; Neuroimmunity

心力衰竭(heart failure, HF)是以循环功能障碍为特点的综合征,由于心脏收缩或舒张功能障碍导致心输出量不足而引起。HF 因其高患病率、高医疗成本和高死亡率,是一个日益严重的问题,中国近 1 000 万人罹患 HF<sup>[1]</sup>。现有针对 HF 的治疗方法,临床结果都不理想。而且随着人口的快速老龄化,HF 的患病率在未来几年将进一步增加,预计到 2030 年,中国 HF 患病人数将达到 1 600 万人<sup>[2]</sup>。现有研究<sup>[3]</sup>表明, HF 的发病机制有多种,包括神经内分泌的激活、自身免疫激活、炎症反应以及氧化应激损伤等。神经系统对心血管功能起到调节作用,主要是通过自主神经系统来调控心血管系统。越来越多的证据表明,自主神经的失衡会导致 HF 的患病率升高。此外,免疫细胞(如肥大细胞)的功能紊乱能直接影响 HF 的进展<sup>[4]</sup>。近年来,调节肥大细胞介导的自主神经免疫在 HF 中的作用正成为研究热点。现就肥大细胞在 HF 中的作用

及其潜在的脑心自主神经机制予以综述。

### 1 HF 和肥大细胞

#### 1.1 HF

HF 是以炎症为特征的复杂临床综合征,其患病率逐年升高,在世界范围内是一个主要健康问题<sup>[5]</sup>。HF 发生的基本机制是心肌重构,包括细胞外基质的重构、心肌细胞的肥大和心肌细胞的凋亡。HF 的突出特点是交感神经系统的张力升高,表现为循环中的儿茶酚胺、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)以及肾上腺素增加,这是为了补偿心脏收缩力下降而启动的适应性过程。然而,由于心脏储备随着时间的推移逐步下降,这一过程变得不适应,对疾病进展起到了促进作用。

#### 1.2 肥大细胞

肥大细胞是一种组织中具有强嗜碱性颗粒的细胞,在先天性免疫反应、获得性免疫反应、心血管疾病

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82270532)

通信作者:余锂镭, E-mail: lileiyu@whu.edu.cn

等方面发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。大量的膜受体在肥大细胞上表达。这些受体激活后,肥大细胞可以释放不同的促炎因子和免疫调节介质到细胞的微环境中,如组胺、蛋白酶及多种细胞因子、生长因子与趋化因子。上述特性使得肥大细胞能够起到类似哨兵的作用,对其微环境中的代谢和免疫变化做出快速反应<sup>[7]</sup>。在人类心脏中,肥大细胞位于冠状动脉微血管周围、心肌细胞之间及动脉粥样硬化斑块中<sup>[8]</sup>。

有实验<sup>[9]</sup>证明,肥大细胞形成一个高度异质性和可塑性的免疫细胞群,人的肥大细胞主要可以分为两个亚群,一种为黏膜肥大细胞,主要表达类胰蛋白酶,但不含丝氨酸蛋白酶,在肠道黏膜中占优势;另一种是分布在结缔组织的肥大细胞,主要表达糜蛋白酶、类胰蛋白酶及组织蛋白酶,在结缔组织中占很大的比例。肥大细胞亚型之间的转化依赖于微环境改变。两种类型的肥大细胞,其功能及临床表现各不相同。黏膜肥大细胞通过表面 Fc 的结合而活化;而分布在结缔组织的肥大细胞膜上,会表达 Mas 相关的 G 蛋白耦联受体 X2 (Mas-related G-protein coupled receptor member X2, MRGPRX2) 来激活细胞质的  $\text{Ca}^{2+}$  释放<sup>[7]</sup>。

### 1.3 肥大细胞在 HF 中的作用机制

HF 时,心脏肥大细胞会显著增多,广泛脱颗粒<sup>[10]</sup>。越来越多的证据<sup>[11]</sup>显示,肥大细胞在心肌中的浸润导致心功能降低。肥大细胞主要通过脱颗粒作用释放介质,如组胺、蛋白水解酶以及血管活性物质等,在 HF 的起病和发展中起着关键作用。

根据目前的研究,肥大细胞对心肌重构起到两种不同的作用。在自身免疫性心肌炎的大鼠模型中,心肌炎症、坏死和慢性纤维化占主导地位,肥大细胞在心肌重构中起到的作用是不利的<sup>[12]</sup>。肥大细胞通过激活基质金属蛋白酶和心肌纤维化进而启动心肌重构。与对照组相比,使用色甘酸二钠稳定肥大细胞可防止左心室扩张,减轻左心室功能障碍和心肌纤维化,延缓心肌重构<sup>[6]</sup>。在小鼠主动脉弓缩窄模型中,肥大细胞激活剂 P 物质和神经激肽-1 的缺乏使左心室扩张减少至 1/8,同时也明显降低了基质金属蛋白酶活性和减少了心肌胶原蛋白的降解<sup>[13]</sup>。相比之下,用神经激肽-1 受体拮抗剂 L732138 治疗,肥大细胞的数量、心肌肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 的表达以及胶原蛋白的降解均增加。肥大细胞可通过其分泌的炎性介质调控心肌细胞。肥大细胞释放的转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 及碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF), 可以调节心肌细胞的生长和死亡,在体内或体外用 IgE 激活肥大细胞能促进 HF 形成<sup>[14]</sup>。肥大细胞

释放的胰蛋白酶和糜蛋白酶是将 TGF- $\beta$  从静息形式转化为活性形式的蛋白酶, TGF- $\beta$  是 HF 发展过程中必不可少的纤维化生长因子,它可以促进细胞外基质蛋白合成,增加整合素表达,抑制基质金属蛋白酶降解细胞外基质<sup>[15]</sup>。糜蛋白酶是一种生成血管紧张素 II 的血管紧张素转换酶。血管紧张素 II 是临床上公认的逆转适应不良 HF 的关键因素,其通过表面的血管紧张素受体诱导 HF 发生<sup>[16]</sup>。在心动过速引起 HF 的狗模型中,糜蛋白酶抑制剂 SUNC8257 明显降低了肥大细胞密度,心脏血管紧张素 II 表达水平, I 型、III 型胶原蛋白和 TGF- $\beta$  mRNA 含量<sup>[17]</sup>, 逆转了 HF 进程。心脏 bFGF 的主要来源是肥大细胞,分子量为 18 000 的 bFGF 起着适应性营养作用,而 34 000 的高分子量 bFGF 则会加剧心肌重构,促进心肌细胞死亡,促使心肌演变为不良的表型<sup>[18]</sup>。但在小鼠的心肌梗死模型中,心脏肥大细胞数量增加,在梗死后 21 d 达到高峰<sup>[19]</sup>。与对照组相比,肥大细胞缺陷组的心肌肌丝  $\text{Ca}^{2+}$  脱敏导致心肌细胞收缩能力下降, HF 症状加重。其心功能下降与蛋白激酶 A 活性增加及其靶蛋白肌钙蛋白 I 和心肌球蛋白结合蛋白 C 的过度磷酸化有关。在心肌梗死后,肥大细胞通过下调蛋白激酶 A, 抑制心肌肌丝  $\text{Ca}^{2+}$  脱敏,对于心脏起保护作用<sup>[20]</sup>。

## 2 肥大细胞与脑心自主神经系统

### 2.1 脑心自主神经系统

大脑自主神经核团和心脏自主神经及其连接部分组成了脑心自主神经系统。大脑和脊髓构成了中枢神经系统,其通过调节自主神经,包括交感神经系统和副交感神经系统影响心血管功能。在生理状态下,人体会保持一种自主神经平衡的状态。产生和调控心血管活动的神经元密集区域被称为心血管中枢,形成调节心血管活动的复杂网络。心血管中枢分布于各级中枢,从大脑皮层到脊髓,包括大脑皮层(如前扣带皮层、岛叶和边缘叶)、下丘脑和脑干(如延髓)<sup>[21]</sup>。延髓作为基本的心血管中枢,由四部分组成,包括缩血管区、舒血管区、传入神经接替站和心抑制区<sup>[22]</sup>。虽然大脑和心脏在解剖学上没有联系,但是大脑的心血管中枢通过自主神经密切调节心脏的活动。

在 HF 进展过程中,主动脉弓、左心室以及颈动脉窦的压力感受器会被激活,传入信号刺激大脑的心血管中枢,使得机体适应 HF,但同时也导致脑心自主神经失衡<sup>[23]</sup>。HF 患者和动物的血浆中的血管紧张素 II 会增加,血管紧张素 II 信号在大脑的不同部位如下丘脑室旁核、延髓头端腹外侧区中增强,增强 NE 的合成和释放,并抑制神经末梢的 NE 摄取,促使交感神经活性升高,最终导致脑心自主神经失衡和脑功能紊

乱<sup>[24]</sup>。HF 与脑功能紊乱具有“恶性正反馈”的特点,形成“恶性正反馈”的关键载体是脑心自主神经。有研究发现,长期睡眠障碍引起的脑功能紊乱可显著增加 HF 的发生风险( $HR = 1.80$ )<sup>[25]</sup>;而 HF 患者也容易出现大脑认知功能损害,患病率为 25% ~ 75%<sup>[26]</sup>。这些临床现象也提示了脑心之间存在着“恶性正反馈”。通过调控脑心自主神经这一关键载体,可以打破 HF 的“恶性正反馈”,改善临床结果。

## 2.2 肥大细胞在脑心自主神经失衡中的作用机制

肥大细胞被激活时,会释放大促炎症和促纤维化的细胞因子、趋化因子、预先形成的介质(如组胺)和蛋白酶<sup>[27]</sup>。肥大细胞可以通过释放促炎介质影响下丘脑室旁核而调控自主神经平衡。促炎介质可以激活下丘脑室旁核,下丘脑室旁核被激活后促进 TNF- $\alpha$  释放,使交感神经的活性增加,进而导致自主神经失衡,并伴动脉压、心率的增加<sup>[28]</sup>。

肥大细胞也可以通过释放组胺等影响自主神经平衡,尤其对交感神经 NE 释放方面有很大的作用。组胺激活交感神经末梢上的组胺 H3 受体(histamine H3 receptor, H3R),对于 NE 的释放起抑制作用<sup>[29]</sup>。虽然组胺可以直接激活致心律失常的组胺 H1 受体(histamine H1 receptor, H1R)和组胺 H2 受体(histamine H2 receptor, H2R)<sup>[30]</sup>。但是, H1R 和 H2R 的激活阈值远高于 H3R(H1R 和 H2R 的计量单位为  $\mu\text{mol}$ , H3R 的计量单位为  $\text{nmol}$ ),这表明 H3R 在游离组胺浓度低于 H1R 和 H2R 时被激活<sup>[29]</sup>。人体的肥大细胞释放组胺激活 H3R 可减少交感神经系统神经元去极化和 NE 胞吐<sup>[31]</sup>。这种作用是由于进入交感神经的  $\text{Ca}^{2+}$  流入减少<sup>[32]</sup>。H3R 介导的神经元内  $\text{Ca}^{2+}$  减少、腺苷酸环化酶的抑制与环磷酸腺苷形成的减少有关。所以通过激活肥大细胞释放组胺激活 H3R 可以对抗自主神经失衡以及血管紧张素 II 的 NE 释放,对于心脏具有潜在保护作用。

## 3 肥大细胞介导的脑心自主神经失衡是 HF 的潜在神经调控机制

肥大细胞可以通过产生炎症介质(如细胞因子)对自主神经做出反应。自主神经除了通过认为的传统途径来调控心脏活动以外,还可能通过调节免疫系统而影响心脏。肥大细胞在人体起到类似哨兵的作用,且在心肌重构的发生及 HF 中扮演重要角色。肥大细胞在受到各种刺激时,会释放出预存的细胞介质(包括血管内皮生长因子、白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、组胺、TNF- $\alpha$ 、活性氧等)。这些介质使得其他促炎性细胞募集和激活,导致心脏的炎症反应增强<sup>[7]</sup>。肥大细胞所释放的

类胰蛋白酶等特殊蛋白酶,会导致自主神经失衡,即交感神经系统的活性增加。主要是通过蛋白酶激活受体 2 途径,促进活性氧以及 TNF- $\alpha$  等这些促炎介质的释放,导致自主神经失衡<sup>[33]</sup>。交感神经系统源性儿茶酚胺增加,刺激心肌细胞外  $\beta$ -肾上腺素能受体,引起心肌细胞内 G 蛋白耦联受体激酶 2 上调,从而导致心肌  $\beta$ -肾上腺素能受体密度和反应性降低,导致心肌变力储备减少<sup>[34]</sup>,进而导致 HF。结缔组织肥大细胞上的 MRGPRX2 被激活,将血管紧张素 I 转换为血管紧张素 II,有助于心肌重构。HF 时自主神经失衡,神经元释放人血清 P 物质等介质,通过与 MRGPRX2 结合、激活肥大细胞释放白三烯等炎性介质,促进心肌重构,进而导致 HF。肥大细胞释放类胰蛋白酶、白三烯等介质,可以使神经传入神经元激活。肥大细胞释放的上述介质通过激活  $\alpha$ -肾上腺素能受体,使神经元的反应性升高,加重心脏负荷,从而导致 HF 的恶性循环形成(见图 1)<sup>[35]</sup>。

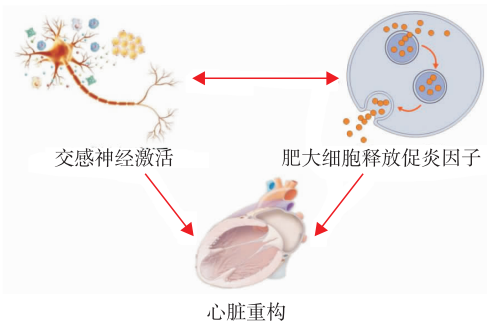


图 1 肥大细胞在 HF 中的作用及其自主神经机制

实验<sup>[36]</sup>证明,通过使用肥大细胞膜的稳定剂,能够有效抑制脓毒症小鼠的炎症反应,增加血脑屏障稳定性,改善认知自主神经失衡。在心脏周围,有大量心脏肥大细胞、星形胶质细胞存在,它们之间也存在紧密的联系<sup>[28]</sup>。心脏中的星形胶质细胞在自主神经失衡时,通过释放促炎性细胞因子(如 TNF- $\alpha$  及白细胞介素-1 等),可导致心脏肥大细胞脱颗粒释放细胞因子(如白三烯及组胺等);而肥大细胞脱颗粒可以通过激活受体,从而激活星形胶质细胞进一步释放细胞因子,形成正反馈,级联增强心脏炎症,导致 HF<sup>[37-38]</sup>。靶向肥大细胞及相关介质,调控脑心自主神经,可以为 HF 防治提供新的思路,改善临床结果。

## 4 小结

HF 是以炎症为特征的复杂临床综合征,肥大细胞通过脱颗粒作用释放多种促炎介质,是 HF 起病中重要一环。肥大细胞介导的脑心自主神经失衡,是 HF 的潜在神经机制。肥大细胞在 HF 中的作用及其脑心自主神经的调节机制仍需进一步研究,可以为 HF 的防治提供新的思路,改善临床结果。对 HF 患者的治

疗,不能只限于对症的治疗,应关注临床表现背后自主神经失衡和免疫功能紊乱,进而实现 HF 患者自主神经再平衡。

### 参考文献

- [1] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17):3272-3287.
- [2] Piepoli MF, Adamo M, Barison A, et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(1):143-168.
- [3] Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, et al. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias; the neuro-cardiac axis, more foe than friend? [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(5):290-302.
- [4] Carnevale D. Neuroimmune axis of cardiovascular control: mechanisms and therapeutic implications [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(6):379-394.
- [5] Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8):1342-1356.
- [6] Varicchi G, Marone G, Kovanen PT. Cardiac mast cells; underappreciated immune cells in cardiovascular homeostasis and disease [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(8):734-746.
- [7] St John AL, Rathore APS, Ginhoux F. New perspectives on the origins and heterogeneity of mast cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(1):55-68.
- [8] Skenteris NT, Hemme E, Delfos L, et al. Mast cells participate in smooth muscle cell reprogramming and atherosclerotic plaque calcification [J]. *Vascul Pharmacol*, 2023, 150:107167.
- [9] Draberova L, Tumova M, Draber P. Molecular mechanisms of mast cell activation by cholesterol-dependent cytolytins [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:670205.
- [10] Liu X, Xu S, Li Y, et al. Identification of CALU and PALLD as potential biomarkers associated with immune infiltration in heart failure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:774755.
- [11] Liu X, Shi GP, Guo J. Innate immune cells in pressure overload-induced cardiac hypertrophy and remodeling [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:659666.
- [12] Mina Y, Rinkevich-Shop S, Konen E, et al. Mast cell inhibition attenuates myocardial damage, adverse remodeling, and dysfunction during fulminant myocarditis in the rat [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(2):152-161.
- [13] Meléndez GC, Li J, Law BA, et al. Substance P induces adverse myocardial remodelling via a mechanism involving cardiac mast cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(3):420-429.
- [14] Zhao H, Yang H, Geng C, et al. Role of IgE-FcεR1 in pathological cardiac remodeling and dysfunction [J]. *Circulation*, 2021, 143(10):1014-1030.
- [15] Hiromura M, Mori Y, Terasaki M, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide inhibits cardiac hypertrophy and fibrosis in diabetic mice via suppression of TGF-β<sub>2</sub> [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021, 18(2):1479164121999034.
- [16] Ye S, Huang H, Han X, et al. Dectin-1 acts as a non-classical receptor of Ang II to induce cardiac remodeling [J]. *Circ Res*, 2023, 132(6):707-722.
- [17] Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, et al. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107(20):2555-2558.
- [18] Khosravi F, Ahmadvand N, Bellucci S, et al. The multifunctional contribution of FGF signaling to cardiac development, homeostasis, disease and repair [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:672935.
- [19] Kologrivova I, Shtatalkina M, Suslova T, et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:664457.
- [20] Colombe AS, Pidoux G. Cardiac cAMP-PKA signaling compartmentalization in myocardial infarction [J]. *Cells*, 2021, 10(4):922.
- [21] Karim S, Chahal A, Khanji MY, et al. Autonomic cardiovascular control in health and disease [J]. *Compr Physiol*, 2023, 13(2):4493-4511.
- [22] Farhat K, Stavrakis S. Identification of nexus points within the cardiac neuraxis: a sine qua non of neuromodulation therapies [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(6):984-985.
- [23] Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Cuspidi C, et al. Endothelial, vascular and sympathetic alterations as therapeutic targets in chronic heart failure [J]. *Biomedicine*, 2023, 11(3):803.
- [24] Minatoguchi S. Heart failure and its treatment from the perspective of sympathetic nerve activity [J]. *J Cardiol*, 2022, 79(6):691-697.
- [25] Mahmood A, Ray M, Dobalian A, et al. Insomnia symptoms and incident heart failure: a population-based cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(40):4169-4176.
- [26] Jinawong K, Apaijai N, Chattipakorn N, et al. Cognitive impairment in myocardial infarction and heart failure [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 232(1):e13642.
- [27] Sobiepanek A, Kuryk Ł, Garofalo M, et al. The multifaceted roles of mast cells in immune homeostasis, infections and cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4):2249.
- [28] Mourão AA, Shimoura CG, Andrade MA, et al. Local ionotropic glutamate receptors are required to trigger and sustain ramping of sympathetic nerve activity by hypothalamic paraventricular nucleus TNFα [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 321(3):H580-H591.
- [29] Levick SP. Histamine receptors in heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4):1355-1372.
- [30] Neumann J, Kirchhefer U, Dhein S, et al. The roles of cardiovascular H<sub>2</sub>-histamine receptors under normal and pathophysiological conditions [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:732842.
- [31] McCaffrey SL, Lim G, Bullock M, et al. The histamine 3 receptor is expressed in the heart and its activation opposes adverse cardiac remodeling in the angiotensin II mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9757.
- [32] Vázquez-Vázquez H, Gonzalez-Sandoval C, Vega AV, et al. Histamine H<sub>3</sub> receptor activation modulates glutamate release in the corticostriatal synapse by acting at Ca<sub>v</sub>2.1 (P/Q-type) calcium channels and GIRK (K<sub>ir</sub>3) potassium channels [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(3):817-828.
- [33] Sandhu JK, Kulka M. Decoding mast cell-microglia communication in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1093.
- [34] Grogan A, Lucero EY, Jiang H, et al. Pathophysiology and pharmacology of G protein-coupled receptors in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(5):1117-1129.
- [35] Solimando AG, Desantis V, Ribatti D. Mast cells and interleukins [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):14004.
- [36] Yue J, Tan Y, Huan R, et al. Mast cell activation mediates blood-brain barrier impairment and cognitive dysfunction in septic mice in a histamine-dependent pathway [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1090288.
- [37] Virtuoso A, de Luca C, Korai SA, et al. Neuroinflammation and glial activation in the central nervous system: a metabolic perspective [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(5):1025-1026.
- [38] Lauritano D, Mastrangelo F, D' Ovidio C, et al. Activation of mast cells by neuropeptides: the role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4811.

收稿日期:2023-03-27