doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.23.029

lp-PLA2、RBP 与冠心病病变程度相关性及其疾病诱发的危险因素分析 *

王正芳 姜润涵 吴天学 徐 薇 刁叶秋△

（扬州大学附属苏北人民医院医学检验科 江苏 扬州 225001）

摘要 目的：研究脂蛋白磷脂酶 A2（lp-PLA2）、视黄醇结合蛋白（RBP）与冠心病（CAD）病变程度的相关性及冠心病病变发生的危险因素。**方法：**以 2019 年 12 月至 2021 年 12 月在本院诊治的冠心病患者 140 例作为研究对象，所有患者均进行冠状动脉造影检查，并根据冠状动脉侧支循环形成情况进行分级。所有患者都给予血清 lp-PLA2、RBP 检测并进行相关性、危险因素分析。**结果：**在 140 例患者中，冠状动脉侧支循环未形成 40 例（对照组），冠状动脉侧支循环形成 100 例（研究组），研究组中Ⅰ级 40 例，Ⅱ级 38 例，Ⅲ级 22 例。研究组的血清 lp-PLA2、RBP 含量都高于对照组（P<0.05）；不同分级患者的血清 lp-PLA2、RBP 含量对比也有明显差异（P<0.05）。在冠心病患者中，Spearsman 相关分析显示血清 lp-PLA2、RBP 含量与侧支循环形成分级存在正相关性（P<0.05）。logistic 回归分析显示血清 lp-PLA2、RBP 含量均为影响冠心病患者侧支循环形成分级的危险因素（P<0.05）。ROC 曲线分析显示血清 lp-PLA2、RBP 含量预测冠心病患者侧支循环分级的曲线下面积为 0.891、0.805。**结论：**随着冠状动脉侧支循环形成，冠心病患者的血清 lp-PLA2、RBP 含量明显增加，lp-PLA2、RBP 与侧支循环形成分级存在相关性，也是影响侧支循环分级的危险因素，也可预测侧支循环分级状况。

关键词：冠状动脉侧支循环形成；冠心病；脂蛋白磷脂酶 A2；视黄醇结合蛋白

中图分类号：R541.4 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2022）23-4546-05

Correlation between lp-PLA2, RBP and The Degree of Coronary Heart Disease and The Risk Factors of Disease-induced Disease*

WANG Zheng-fang, JIANG Run-han, WU Tian-xue, XU Wei, DIAO Ye-qiu△

(Department of Medical Laboratory, North Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001, China)

ABSTRACT Objective: To explore and analysis the correlation between lipoprotein phospholipase A2 (lp-PLA2), retinol-binding protein (RBP) and the degree of coronary heart disease and the risk factors of disease-induced disease. **Methods:** 140 patients with coronary heart disease who were diagnosed and treated in our hospital from December 2019 to December 2021 were selected as the research subjects. All patients underwent coronary angiography and were graded according to the formation of coronary collateral circulation. All patients were given serum lp-PLA2, RBP detection and correlation and risk factor analysis. **Results:** Among the 140 patients, 40 patients had no coronary collateral circulation (matched group), 100 patients had coronary collateral circulation (research group), 40 patients had grade I, 38 had grade II, and 22 had grade III. The serum lp-PLA2 and RBP contents of the research group were higher than those of the matched group (P<0.05); the serum lp-PLA2 and RBP contents of patients with different grades were also different (P<0.05). In patients with coronary heart disease, Spearsman correlation analysis showed that serum lp-PLA2 and RBP levels were positive correlated with the grade of collateral circulation formation (P<0.05). Logistic regression analysis showed that serum lp-PLA2 and RBP levels were both risk factors for the formation of collateral circulation in patients with coronary heart disease (P<0.05). ROC curve analysis showed that the areas under the curve of serum lp-PLA2 and RBP levels for predicting collateral circulation grade in patients with coronary heart disease were 0.891 and 0.805. **Conclusion:** With the formation of coronary collateral circulation, the serum levels of lp-PLA2 and RBP in patients with coronary heart disease are significantly increased. Prediction of collateral circulation grading status.

Key words: Coronary collateral circulation; Coronary heart disease; Lipoprotein phospholipase A2; Retinol-binding protein

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)23-4546-05

前言

冠心病全称为冠状动脉粥样硬化性心脏病（Coronary artery disease, CAD），是一类主要由冠状动脉血管壁粥样硬化所引起的缺血性心脏病。随着社会经济发展、人口老龄化进程加快与人民生活水平提高，冠心病正严重威胁着人民健康，成

* 基金项目：江苏省卫生计生委科研项目（LGY201702）

作者简介：王正芳（1981-），女，本科，主管技师，研究方向：检验，电话：18051060318，E-mail：qyu85243@163.com

△ 通讯作者：刁叶秋（1982-），女，本科，主管技师，研究方向：检验，电话：13912122818，E-mail：qyu85243@163.com

（收稿日期：2022-04-12 接受日期：2022-04-30）

为目前重要的公共卫生问题[1,2]。冠心病的具体发病机制还不明确，主要由环境因素、遗传因素共同影响所致[3]。当前对于冠心病病变程度的判断指标还比较少，在临床上多采用超声进行判定，但是存在一定的主观性，且判断的准确性有待提高。冠脉造影为诊断冠心病的金标准，还可判断患者的侧支循环状况[4,5]。侧支循环是冠状动脉循环的储备力量，可以在冠脉病变提供代偿血供，也是正常心肌的潜在供血通道[6]。正常情况下侧支血管内没有血液流动，不过当机体发生冠心病时，可导致冠状动脉侧支循环的建立，形成代偿，为此判定侧支循环状况可有效判定患者的病情状况[7,8]。不过冠脉造影毕竟为有创性检查，很难在临床上进行普查筛查。脂蛋白磷脂酶 A2（Lipoprotein phospholipase A2, lp-PLA2）是钙依赖的磷脂酶家族成员，其高表达能促进释放大量炎症因子，也能够水解脂蛋白磷脂，从而对细胞膜运输产生影响，为此可参与多种心血管疾病的发生与发展[9,10]。视黄醇结合蛋白（Retinol-binding protein, RBP）为主要反映机体炎症状况的指标，也具有控制血管新生的作用，可调节心血管疾病的发生[11]。lp-PLA2 与 RBP 都可反映冠心病患者的病情状况，但是对冠状动脉侧支循环形成的判断尚无相关研究。基于此，本文具体探讨与分析了 lp-PLA2、RBP 与冠心病病变程度相关性及疾病诱发的危险因素，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2019 年 12 月至 2021 年 12 月在本院诊治的冠心病患者 140 例作为研究对象。

纳入标准：符合冠心病的诊断标准（冠状动脉造影确诊）；患者入院前 3 个月未服用影响血清 lp-PLA2、RBP 表达水平的药物；冠状动脉狭窄程度 20 %-70 %；研究得到医院伦理委员会的批准；患者病情稳定，非急诊患者，知情同意本研究。

排除标准：合并传染疾病者；妊娠与哺乳期妇女；合并肿瘤患者；合并严重心功能不全或肾功能不全者；合并脑梗塞、脑出血者患者；依从性不佳的患者。

1.2 冠状动脉侧支循环形成检查

所有患者都给予冠状动脉造影，采用猪尾巴导管行左心室造影，分为四级评定。冠状动脉侧支循环形成分级标准，Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ级都可判断为冠状动脉侧支循环形成。0 级：冠状动脉造影无侧支循环显示；Ⅰ级：冠状动脉造影存在阻塞病变血管的细小分支显影，表现循环形成轻度丰富；Ⅱ级：冠状动脉造影存在阻塞病变血管主支远端缓慢显影，表现循环形成中度丰富；Ⅲ级：冠状动脉造影存在阻塞病变血管主支近端显影，表现循环形成重度丰富[12]。

1.3 血清 lp-PLA2、RBP 检测

所有患者禁食 8 h 后，清晨空腹抽取静脉血 3 mL，于含分离胶的普通生化管（BD，美国）中；3500 rpm，离心 10 分钟后，分离血清，并置于 -40 ℃冰箱保存；室温复溶后对血清 lp-PLA2（博源，苏州）、RBP 含量（科方，广州），进行测定，批内、批间的 CV 控制限都在 5.0 %以内。

1.4 统计方法

应用 SPSS21.00 软件对计量数据、计数数据进行分析，P<0.05 为差异具有统计学意义。以均数± 标准差、率等表示，对比为 t 检验与卡方分析，多组间对比为方差分析，相关性检验用 Spearman 相关分析，诊断价值分析采用 ROC 曲线分析，危险因素分析采用 logistic 回归分析，检验水准为α=0.05。

2 结果

2.1 冠状动脉侧支循环形成情况

在 140 例患者中，冠状动脉侧支循环未形成 40 例（对照组），冠状动脉侧支循环形成 100 例（研究组），研究组中Ⅰ级 40 例，Ⅱ级 38 例，Ⅲ级 22 例。研究组与对照组的一般资料对比无差异（P>0.05）。见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 The comparison of the general data between the two groups

Groups	n	Gender (male / female)	Age (year)	Body mass index (kg/m^2)	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)	Type of disease (acute myocardial infarction / unstable angina / stable angina)	Fasting blood glucose (mmol/L)
Research group	100	51/49	55.69± 2.32	22.48± 1.84	135.02± 10.34	84.32± 5.68	54/26/20	5.62± 0.24
Matched group	40	21/19	55.20± 3.11	22.09± 2.14	135.87± 11.33	84.44± 6.14	21/11/8	5.67± 0.24

2.2 血清 lp-PLA2、RBP 含量对比

研究组的血清 lp-PLA2、RBP 含量都高于对照组（P<0.05）；不同分级患者的血清 lp-PLA2、RBP 含量对比也有明显差异（P<0.05）。见表 2。

2.3 相关性分析

在冠心病患者中，Spearman 相关分析显示血清 lp-PLA2、RBP 含量与侧支循环形成分级存在正相关性（P<0.05）。见表3。

2.4 影响因素分析

在冠心病患者中，以侧支循环分级作为因变量，以血清 lp-PLA2、RBP 含量作为自变量，logistic 回归分析显示血清 lp-PLA2、RBP 含量都为影响冠心病患者侧支循环形成分级的危险因素（P<0.05）。见表 4。

2.5 预测价值分析

在冠心病患者中，ROC 曲线分析显示血清 lp-PLA2、RBP 含量预测冠心病患者侧支循环分级的曲线下面积为 0.891、0.805。具体见表 5、图 1。

表 2 两组血清 lp-PLA2、RBP 含量对比(pg/mL，均数± 标准差)

Table 2 Comparison of serum lp-PLA2 and RBP content between the two groups (pg/mL, mean ± standard deviation)

Groups	n	lp-PLA2(U/L)	RBP(mg/L)
Research group	100	756.11± 33.95#	86.29± 14.21#
Matched group	40	443.01± 20.83	33.23± 8.11
Grade Ⅰ	40	692.88± 25.24	75.14± 11.38
Grade Ⅱ	38	755.48± 33.83a	83.48± 13.81a
Grade Ⅲ	22	836.03± 52.25ab	95.22± 17.39ab

Note: compared with the matched group, #P<0.05, Comparison with grade Ⅰ patients, aP<0.05, Comparison with grade Ⅱ patients, bP<0.05.

表 3 血清 lp-PLA2、RBP 含量与冠心病病变程度相关性(n=140)

Table 3 Correlation between serum lp-PLA2 and RBP content and the degree of coronary heart disease lesions (n=140)

Index	lp-PLA2	RBP
r	0.733	0.672
P	0.000	0.000

表 4 影响冠心病患者侧支循环形成分级的危险因素(n=140)

Table 4 Risk factors affecting the grade of collateral circulation formation in CAD patients (n=140)

Index	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
lp-PLA2	0.329	0.111	14.585	0.000	1.867	1.333-8.111
RBP	0.533	0.132	13.022	0.000	2.146	1.194-6.780

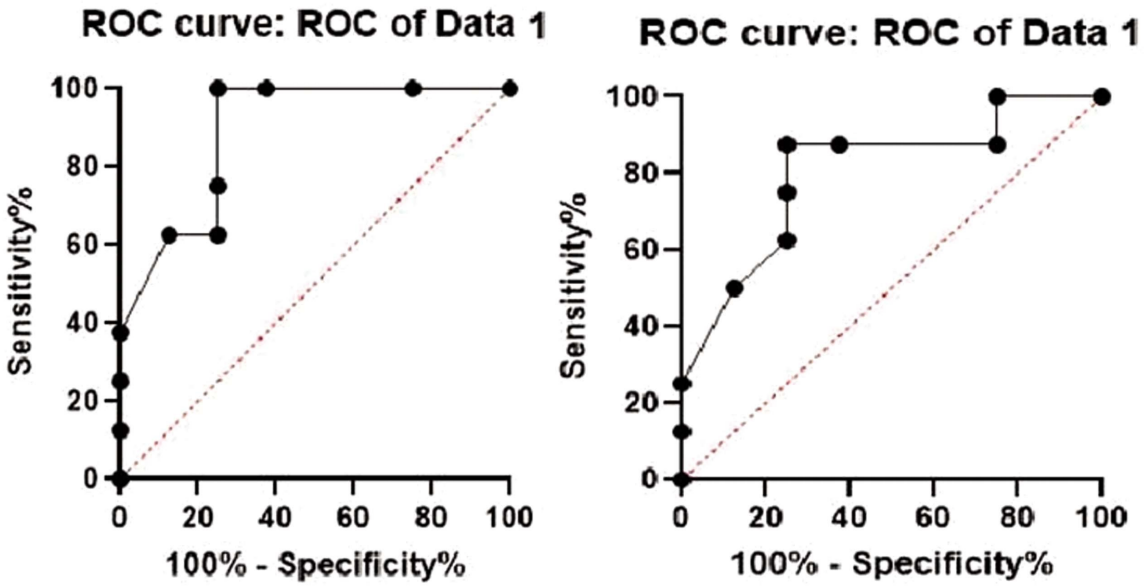

图 1 血清 lp-PLA2 含量、RBP 含量预测冠心病患者侧支循环分级的 ROC 曲线

Fig.1 The ROC curve of the serum lp-PLA2 content and the RBP content in predicting the collateral circulation grade in patients with coronary heart disease

表 5 血清 lp-PLA2、RBP 含量预测冠心病患者的 ROC 曲线分析(n=140)

Table 5 Analysis of the ROC curve of the predicted CAD patients with serum lp-PLA2 and RBP content (n=140)

Index	Area under curve	95%CI		Sensitivity	Specificity
		Upper limit	Lower limit		
lp-PLA2	0.891	0.764	0.913	81.0%	78.3%
RBP	0.805	0.713	0.830	78.9%	79.2%

3 讨论

当前世界范围内冠心病发病率呈上升趋势，是指冠状动脉粥样硬化使血管腔阻塞，导致心肌缺氧、缺血而引起的心脏病[13,14]。冠心病的发病机制研究较复杂，在内外在各种因素的刺激下，血管内皮细胞被激活，致使 T 淋巴细胞、白细胞、单核细胞结合到血管内皮并迁移至内皮下，导致功能失调，使得低密度脂蛋白颗粒聚集到血管内皮下，转变成泡沫细胞，然后形成脂质条纹、纤维斑块，从而导致冠心病的发生[15,16]。

本研究显示在 140 例患者中，冠状动脉侧支循环未形成 40 例（对照组），冠状动脉侧支循环形成 100 例（研究组），研究组中Ⅰ级 40 例，Ⅱ级 38 例，Ⅲ级 22 例，也表明冠心病患者多伴随有冠状动脉侧支循环形成。冠脉造影不仅能有效判定冠脉病变狭窄程度程度，还可准确测量血管和斑块大小和观察斑块的组成，也可明确冠状动脉有无侧支循环形成。冠心病患者如有较好的侧支循环形成，能有效防止狭窄程度增加，可为改善患者预后提供基础[17]。

研究组的血清 lp-PLA2、RBP 含量都高于对照组（P<0.05）；不同分级患者的血清 lp-PLA2、RBP 含量对比也有明显差异（P<0.05），表明冠心病患者多伴随有血清 lp-PLA2、RBP 含量的高表达，随着冠状动脉侧支循环形成，可促进血清 lp-PLA2、RBP 的释放。该结果与吕留强等人[18]的报道具有一致性。分析可知：冠状动脉侧支循环被认为是动脉粥样硬化早期防止管腔缩小的一种代偿机制，但是采用冠脉造影检查对患者有一定创伤，为此在临床上需要寻找合理的血清学检测指标[19,20]。lp-PLA2 是一种参与调节和代谢的重要酶类，与胶原纤维一起位于巨噬细胞集聚区，催化产生多种脂质介质，可以引起脂质沉积。lp-PLA2 还可催化水解细胞膜和脂蛋白上的甘油磷脂形成溶血磷脂和非脂化脂肪酸，可介导泡沫细胞及粥样斑块的形成，进而介导产生易损斑块、动脉血栓[21,22]。RBP 是一种重要的转录因子，在调控心肌细胞迁移、动员、归巢等分方面发挥重要作用，具有抑制血管新生的作用，也可加剧冠心病患者的病情；此外，其水平升高参与糖、脂代谢，可能间接诱导胰岛素抵抗，与代谢综合征密切相关，是动脉粥样硬化的危险因素，而动脉粥样硬化是冠心病的病理基础[23,24]。

冠状动脉侧支循环形成是血管对血流阻力、动脉管壁损伤及血管内皮细胞增殖的代偿性反应，能在一定程度上保证病变血管有效血供，延迟患者的病情恶化[25,26]。本研究 Spearsman 相关分析显示冠心病患者的血清 lp-PLA2、RBP 含量与侧支循环形成分级存在正相关性；logistic 回归分析显示血清 lp-PLA2、RBP 含量都为影响冠心病患者侧支循环形成分级的危险因素；ROC 曲线分析显示血清 lp-PLA2、RBP 含量预测冠心病患者侧支循环分级的曲线下面积为 0.891、0.805，表明 lp-PLA2、RBP 与冠心病病变程度存在相关性，也是影响侧支循环分级的危险因素，也可预测侧支循环分级状况。该结果与张静[27]等人的报道具有一致性。分析可知，lp-PLA2、RBP 的高表达可使血管内皮损伤，刺激血小板聚集，使得动脉粥样硬化风险也明显增加，从而使侧支循环形成重度丰富，引起冠心病的发生。lp-PLA2 还可以微粒体的形式释放入血，进入血管内皮细胞后，可参与血栓形成。RBP 是体内一类将维生素从肝中转运至靶组织以及实现维生素的细胞内转运代谢的特异性运载蛋白，在视黄醇被转至靶细胞之后，RBP 释放入血可导致冠状动脉斑块处于不稳定状态。且其与脂质代谢密切相关，可通过增加糖原分解、限制糖原摄取、促进三酰甘油释放等导致糖脂代谢紊乱，引发肥胖、胰岛素抵抗以及冠心病等疾病的发生[28-30]。因此，二者与冠心病冠心病患者侧支循环分级相关。本研究也存在一定的不足，未纳入健康人群进行对照分析，也没有判定其对侧枝循环形成的预测作用，将在后续研究中探讨。

总之，随着冠状动脉侧支循环形成，冠心病患者的血清 lp-PLA2、RBP 含量明显增加，lp-PLA2、RBP 与侧支循环形成分级存在相关性，也是影响侧支循环分级的危险因素，也可预测侧支循环分级状况。

参 考 文 献（References）

[1] Malakar AK, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 16812-16823

[2] Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(8): 964-976

[3] Faroux L, Guimaraes L, Wintzer-Wehekind J, et al. Coronary Artery Disease and Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(3): 362-372

[4] Mehilli J, Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women[J]. Heart, 2020, 106(7): 487-492

[5] Sinha N, Balayla G, Braghiroli J. Coronary artery disease in lung transplant patients[J]. Clin Transplant, 2020, 34(11): e14078

[6] Huang M, Zheng J, Chen Z, et al. The Relationship Between Circulating Neuregulin-1 and Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease[J]. Int Heart J, 2020, 61(1): 115-120

[7] Zhao Y, Wang S, Yang J, et al. Association of fibrinogen/albumin ratio and coronary collateral circulation in stable coronary artery disease patients[J]. Biomark Med, 2020, 14(16): 1513-1520

[8] DeMarchi SF, Gassmann C, Traupe T, et al. Coronary wave intensity patterns in stable coronary artery disease: influence of stenosis severity and collateral circulation[J]. Open Heart, 2019, 6(2): 999

[9] Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues[J]. Med Res Rev, 2020, 40(1): 79-134

[10] Nezos A, Skarlis C, Psarrou A, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Novel Contributor in Sjögren's Syndrome-Related Lymphoma?[J]. Front Immunol, 2021, 12(5): 683623

[11] Olsen T, Blomhoff R. Retinol, Retinoic Acid, and Retinol-Binding Protein 4 are Differentially Associated with Cardiovascular Disease, Type 2 Diabetes, and Obesity: An Overview of Human Studies [J]. Adv Nutr, 2020, 11(3): 644-666

[12] Pei J, Wang X, Xing Z. Traditional Cardiovascular Risk Factors and Coronary Collateral Circulation: A Meta-Analysis [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8(1): 743234

[13] Gu D, Qu J, Zhang H, et al. Revascularization for Coronary Artery Disease: Principle and Challenges[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1177 (5): 75-100

[14] Bergami M, Scarpone M, Cenko E, et al. Gender Differences in Non-Obstructive Coronary Artery Disease [J]. Curr Pharm Des, 2021,

27(29): 3198-3209

[15] Patsouras A, Farmaki P, Garmpi A, et al. Screening and Risk Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Updated Review[J]. In Vivo, 2019, 33(4): 1039-1049

[16] Rey F, Degrauwe S, Noble S, et al. The dynamic effect of coronary artery bypass grafting on the instantaneous wave-free ratio in the collateral donor artery of a patient with chronic total occlusion [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2021, 59(6): 1347-1349

[17] Kelesoglu S, Yilmaz Y, Elcık D. Relationship Between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease [J]. Angiology, 2021, 72 (9): 829-835

[18] 吕留强, 唐扬章, 王士强, 等. 冠心病患者血清视黄醇结合蛋白 4、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平变化及其临床意义 [J]. 临床医学, 2019, 10(8): 59-61

[19] Du F, Zhang W, Mao H, et al. The Effect of Long-Term External Counterpulsation Combined with Exercise Therapy on the Establishment of Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Occlusive Disease[J]. Biomed Res Int, 2022, 18(5): 1336184

[20] Güngör H, Sivri F, Yıldırım BO, et al. The Effects of Preoperative Coronary Collateral Circulation on Cardiac-Related Events after Coronary Artery Bypass Graft Surgery [J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2021, 36(1): 25-31

[21] Cheng Z, Weng H, Zhang J, et al. The Relationship Between Lipoprotein-Associated Phospholipase-A2 and Coronary Artery Aneurysm in Children With Kawasaki Disease [J]. Front Pediatr, 2022, 10(1): 854079

[22] Zhang H, Gao Y, Wu D, et al. The relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity with the seriousness of coronary artery disease[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 295

[23] He Y, Pang S, Huang J, et al. Blockade of RBP-J-Mediated Notch Signaling Pathway Exacerbates Cardiac Remodeling after Infarction by Increasing Apoptosis in Mice [J]. Biomed Res Int, 2018, 15(7): 5207031

[24] Si Y, Liu J, Han C, et al. The correlation of retinol-binding protein-4 and lipoprotein combine index with the prevalence and diagnosis of acute coronary syndrome[J]. Heart Vessels, 2020, 35(11): 1494-1501

[25] Adali MK, Turkoz A, Yilmaz S. The prognostic value of the CHA2DS2-VASc score in coronary collateral circulation and long-term mortality in coronary artery disease [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2022, 68(3): 384-388

[26] Yan Y, Song D, Liu L, et al. The relationship of plasma decoy receptor 3 and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease[J]. Life Sci, 2017, 189(2): 84-88

[27] 张静, 贺志安. 血清中 Lp-PLA2, RBP, Hcy 和 ox-LDL 联合检测在 50 岁以下急性冠脉综合征患者诊断和预后中的价值 [J]. 循证医学, 2020, 20(6): 8

[28] Tibuakuu M, Kianoush S, DeFilippis AP, et al. Usefulness of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and C-Reactive Protein in Identifying High-Risk Smokers for Atherosclerotic Cardiovascular Disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study)[J]. Am J Cardiol, 2018, 121(9): 1056-1064

[29] Svarovskaya AV, Teplyakov AT, Gusakova AM, et al. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting[J]. Kardiologiia, 2020, 60(8): 98-105

[30] Wu EL, Fresiello L, Kleinhyer M, et al. Haemodynamic Effect of Left Atrial and Left Ventricular Cannulation with a Rapid Speed Modulated Rotary Blood Pump During Rest and Exercise: Investigation in a Numerical Cardiorespiratory Model [J]. Cardiovasc Eng Technol, 2020, 11(4): 350-361