

# 慢性心理应激对骨质疏松的影响

吕汶彩, 许慧宁\*

青海大学, 青海大学附属医院老年科, 青海 西宁

Email: 1319591168@qq.com, qyfyxhn@163.com

收稿日期: 2020年10月6日; 录用日期: 2020年10月21日; 发布日期: 2020年10月28日

## 摘 要

慢性疾病不能自愈也很难治愈, 骨质疏松症是一种常见的慢性代谢性骨骼疾病, 在我国已被公认为卫生保健方面的挑战, 给个人及卫生保健支出带来了负担。当人体处于各种慢性疾病的状态下就会产生心理应激, 慢性心理应激产生的重大生化、生理效应通过多种信号传导途径加剧骨质疏松症的进展, 慢性心理应激对骨质疏松的影响尚未引起人们的重视, 本文旨在叙述慢性心理应激影响骨质疏松症的机制, 从而为预防及治疗骨质疏松提供确切依据, 以改善骨质疏松对人们生活质量的影

## 关键词

慢性, 心理应激, 骨质疏松

# Effect of Chronic Psychological Stress on Osteoporosis

Wencai Lv, Huining Xu\*

Department of Geriatrics Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Email: 1319591168@qq.com, qyfyxhn@163.com

Received: Oct. 6<sup>th</sup>, 2020; accepted: Oct. 21<sup>st</sup>, 2020; published: Oct. 28<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Chronic diseases cannot be self-healing and difficult to cure. Osteoporosis is a common chronic metabolic bone disease, which has been recognized as a health care challenge in China, and brings a burden to individuals and health care expenditure. When the human body is in the state of various chronic diseases, psychological stress will occur. The major biochemical and physiological effects of chronic psychological stress aggravate the progress of osteoporosis through a variety of

\*通讯作者。

文章引用: 吕汶彩, 许慧宁. 慢性心理应激对骨质疏松的影响[J]. 临床医学进展, 2020, 10(10): 2418-2423.

DOI: 10.12677/acm.2020.1010365

signal transduction pathways. The purpose of this article is to describe the mechanism of the effect of chronic psychological stress on osteoporosis, so as to provide a basis for the prevention and treatment of osteoporosis, to reduce the effect of osteoporosis on people's life quality.

## Keywords

Chronic, Psychological Stress, Osteoporosis

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 心理应激与骨质疏松

骨是一个多功能器官,它是人体主要的运动系统而且为内部器官提供结构支持,也是储藏钙和磷的重要器官,骨量的维持是一个动态过程,需要在骨形成和骨吸收之间保持严格的平衡,随着年龄增长,体内的骨吸收增加、骨形成减少,这种重塑过程就会导致骨质疏松症(osteoporosis, OP)。OP是一种多病因、多危险因素的全身性骨骼疾病,其主要特征是低骨量和骨组织的微结构恶化,导致骨脆弱和骨折易感性[1]。据报道:在各国,OP已经成为严重的公共健康问题之一,随着年龄的增长,大约有超过2亿人受到骨痛和骨折的影响,OP每年可造成890万多处骨折,大约每3秒就有一处骨质疏松骨折发生[2][3]。

心理应激是指机体在某种环境变化或有害刺激作用下,由于客观要求和应对能力不平衡所产生的一种适应环境的异常反应状态,这种异常状态往往会影响自身的稳态[4][5]。心理应激影响各个年龄段的人,尤其对老年人的生活、健康有很大的影响。心理应激影响人体的生理、生化过程取决于其持续时间,短期的心理应激活动可诱导神经内分泌、自主神经、免疫等多系统发生轻微的变化,这可能起到有益的作用。相反,长期持续的慢性心理应激会伴随着生理、心理和行为的改变,并对健康产生不良影响。当然,应激反应是否为病理性也取决于许多因素,包括个人应对技巧、生活方式、生活环境、严重程度和应激源的持续时间等等。研究表明:长时间患有OP会使人体从心理上产生一种心理应激,心理应激诱导体内各种机制发生改变,不但会对罹患的共病产生持久的影响,而且也会对原有疾病产生重大影响,这种交互作用对人体健康产生了不可逆的损害[6]。心理应激所产生的显著生理效应已经被公认为加重骨质疏松症的危险因素之一。

## 2. 慢性心理应激影响骨质疏松的相关机制

### 2.1. HPA轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA轴)是大脑边缘系统的神经-内分泌轴,参与并控制调控身体诸多活动,如情绪、消化、性行为、免疫、能量储存和消耗等。当人体处于应激状态时,HPA轴发挥作用刺激肾上腺皮质最终分泌糖皮质激素(皮质醇)[7]。HPA轴和循环中的糖皮质激素(GC)以昼夜节律的方式发挥作用,日常应激源引起的该系统激活会导致人体适应性的内分泌和代谢变化,以维持体内平衡。当人体产生心理应激时,HPA轴过度并长期激活,体内皮质醇水平轻微但反复的晚间升高,以及夜间对糖皮质激素的敏感性提高,并且大量证据表明,长期应激时,大多数患者的外周(血清、尿液、唾液)皮质醇浓度都很高,特别是在晚上[8]。虽然GC有助于维持所有高等生物的应激相关的动态平衡,但GC的增加可能会以一种负面的方式影响人类的代谢,如内皮炎症、动脉粥样硬

化、肥胖、骨量减少或骨质疏松等[9]。HPA 轴的过度活动或高皮质醇血症被认为是应激性骨丢失的重要因素, 这是应激引起骨质疏松的原因之一[5]。应激诱导的内源性 GC 失调与外源性 GC 导致的骨质疏松症的机理可能相似, 长期过量的 GC 可通过骨细胞凋亡和自噬导致骨迅速丢失, 骨折的风险增加。GC 对骨骼的主要不良影响是它可以直接作用于骨细胞, 导致骨特异性碱性磷酸酶水平降低, 而这恰好反映了成骨细胞活性降低。GC 还可以直接作用于破骨细胞, 延长其寿命, 导致骨质快速丢失[10]。糖皮质激素增多还导致性腺功能减退, 性激素分泌减少致骨吸收增加[11]。

## 2.2. SNS

交感神经是自主神经系统的一部分, 在人体分布比较丰富, 活动广泛, 能够保证人在紧张状态时的生理需要。应激时, 交感神经激活并对机体各个系统起调节作用, 使体内保持稳态。当患有慢性疾病时, SNS 活性比正常人增强, 诱导去肾上腺素分泌增加[12]。心理应激影响骨质疏松严重程度的一种方式是通过交感神经信号通过儿茶酚胺激活  $\beta$ -肾上腺能受体( $\beta$ -AR)调节骨重建。研究发现, 使用已建立的创伤后应激障碍动物模型显示, 在小鼠骨折愈合过程中, 慢性心理应激既影响早期炎症过程, 也影响软骨内成骨过程, 并且这两个过程都是由  $\beta$ -AR 信号介导的[13]。大量研究表明,  $\beta$ -AR 的激活增加成骨细胞上 RANKL 的表达间接刺激破骨细胞, 使破骨细胞分化, 抑制骨形成[14]。研究表明, 在去卵巢大鼠中, 使用小剂量  $\beta$ -受体阻滞剂后, 骨组织的内在因素如骨量、骨小梁微结构和生物力学性能等均有改善, 它主要是通过增加成骨细胞的数量并增强其生物学功能, 从而预防雌激素缺乏所致的骨丢失[15]。小剂量  $\beta$ -受体阻滞剂也有可能通过抑制 RANKL 介导的破骨细胞和炎症标志物生成来抑制骨吸收[16]。另有研究发现: 全身应用非特异性  $\beta$ -AR 激动剂(异丙肾上腺素)可降低野生型小鼠和瘦素缺乏小鼠的骨量, 而非特异性  $\beta$ -AR 拮抗剂(普萘洛尔)可防止小鼠因卵巢切除造成的骨丢失[17]。因此, 慢性应激引起的儿茶酚胺的改变会影响骨骼健康, 骨细胞中的  $\beta$ -AR 通路有可能成为骨疾病的治疗靶点, 这有待进一步研究。

## 2.3. 免疫因素

慢性应激往往会导致免疫功能下降, 增加疾病的易感性。低度炎症在预测发病率和死亡率方面是强有力的证据, 慢性心理应激与炎症细胞因子的失调有关, 并且有研究发现应激诱导的 IL-6、TNF- $\alpha$  在应激相关疾病中会升高, 还可能会改变 HPA 轴及 SNS 活性[18] [19]。骨质疏松症的发病机制是多方面的, 新出现的研究强调了 IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎性细胞因子在骨质疏松症发病机制中的作用, 说明免疫系统对骨稳态的重要作用[20]。临床上, IL-6 分泌增强被报道与骨质疏松症有关, 最近的研究报道, IL-6 可溶性受体的增加为评估髌部骨折风险的预测指标, 并且 IL-6-STAT3 信号在骨质疏松的骨髓基质细胞(BMSCs)中过度激活, 取正常和骨质疏松 BMSCs 经处理研究发现, IL-6 在骨质疏松的 BMSCs 中的表达是正常对照的 3 倍[21]。IL-6 是一种由局部炎症细胞在损伤后释放的前炎性细胞因子, 通过成骨细胞产生 RANKL 等因子激活破骨细胞, 负向调节成骨细胞分化和骨吸收[22]。并且 IL-6 (G-634C)基因型与血清钙水平之间存在交互作用, IL-6 的表达由骨骼中的甲状旁腺激素触发, 可能与钙和维生素 D 摄入不足导致的年龄相关的骨丢失有关。这是第一个显示血清钙水平与骨质疏松患者 IL-6 (G-634C)多态性相关的研究。因此, 遗传风险因素与环境因素的交互作用仍有待于在未来发现[23]。TNF- $\alpha$  已被证明在雌激素缺乏引起的骨丢失中起着重要作用, 可能通过刺激破骨细胞前体和促进骨吸收影响骨代谢[24]。各种研究显示: 雌激素缺乏导致 TNF- $\alpha$  增加, 使得 RANKL 和巨噬细胞集落刺激因子(MCFS)合成, 促进破骨细胞的形成[25]。近 20 年的研究证实, 氧化应激在骨质疏松的病因中起核心作用。雌激素缺乏后, 降低了 BMSCs 的存活和成骨分化。研究表明, TNF- $\alpha$  可增强不同组织细胞的活性氧, 显著降低去卵巢后的 BMSCs 抗氧化能力, 从而抑制成骨分化。这提示 TNF- $\alpha$  与氧化应激在骨质疏松中具有协同作用[26]。这为绝经后骨质疏松的

治疗提供了依据。

## 2.4. 肠道微生物区系失调

在大鼠模型中的研究显示：急慢性应激增加了肠道通透性，从而使管腔分子输送到粘膜免疫系统，触发促炎反应。此外，应激很可能通过粘膜蛋白层的炎症间接影响肠道微生物区系的失调[27]。而肠道微生物区系的失调对骨健康产生一系列影响，一方面主要影响肠道 PH 值、血清 25OH 维生素 D 的水平，进而影响钙的吸收。另一方面是对肠源性 5-HT 的影响，肠源性 5-HT 作为骨量调节因子，主要由十二指肠嗜铬细胞产生，它可以激活成骨前细胞上的 5-HT<sub>1B</sub> 受体来抑制成骨细胞的增殖[28]。大量研究证实，脂多糖(LPS)在骨代谢中也起着重要作用，肠道微生物区系紊乱会增加肠道细胞的通透性，导致更多的 LPS 进入循环系统，脂多糖通过激活转化生长因子和 Toll 样受体 4 来刺激炎症，促进破骨细胞的存活，进而降低骨密度[29]。肠道微生物区系是从环境中获得的，它的失调可能诱发肠道局部或全身免疫反应，导致一些细胞因子如 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的增加，导致骨损失。另外，肠道微生物区系在维生素 B 和维生素 K 的合成以及胆汁酸的新陈代谢中起着至关重要的作用，而维生素 B 和 K 对调节骨代谢至关重要，各种胆汁酸可能在钙吸收中发挥关键作用。肠道微生物菌群产生的一些短链脂肪酸(如丁酸盐)不仅有助于营养物质的消化吸收，而且通过影响 RUNX 和护骨素信号通路，在调节骨密度方面也有其自身的潜在功能[30]。因此，肠道菌群作为一个虚拟的“内分泌器官”对骨骼健康有一定的影响，对于应激引起的肠道菌群失调应早期预防，以减少骨质疏松的患病率。

## 3. 应激性骨质疏松的预防

慢性应激已成为一个严重的问题，对我们的身心健康具有潜在的影响，从事适度的体力活动被广泛认为是 OP 的一级预防，也是患者治疗和康复的一种手段。慢性心理应激与 OP 互相影响，咀嚼不仅对食物摄入量很重要，而且对人体的精神、生理功能也很重要，主动咀嚼可以抑制啮齿类动物的一些应激诱导效应，如下丘脑、边缘区和杏仁核去甲肾上腺素转运的增加，以及海马中糖皮质激素受体表达[31]。研究表明，咀嚼除了在维持海马依赖的认知功能方面起着重要作用，在应激状态下，咀嚼或咀嚼刺激还可以通过抑制 HPA 轴的过度激活来改善慢性应激引起的生理和心理障碍，降低循环 GC 水平降低，减轻被抑制的骨形成及激活的骨吸收，这有助于防止应激诱导的 OP [32]。也有研究发现，因为骨骼中含有与神经系统相连的神经和血管，咀嚼可能通过抑制 SNS，降低去甲肾上腺素水平，改善骨小梁丢失和骨微结构恶化[33]。因此，咀嚼可能是预防和治疗慢性应激性骨丢失的最有效方法。

## 4. 总结和展望

OP 是一种复杂的异质性疾病，受多种危险因素的影响，包括年龄、性别、种族、日晒、药物、体育锻炼、饮食习惯等。OP 已严重影响人类健康及生活质量，慢性心理应激可以影响人体多个系统，长期患有 OP 的人更容易产生慢性心理应激，而它又会通过共同的传导通路影响骨质疏松，这应该引起人们的广泛重视，并且更详细地了解慢性心理应激过程在破骨 - 成骨细胞及 OP 发病过程中的机制，为有效预防骨质疏松，本文从多方面叙述了慢性心力应激影响骨质疏松的发病机制，目前，能否通过调节上述机制并研发同时治疗慢性心理应激和 OP 的新型药物仍有待研究，从而降低 OP 在世界范围内的患病率，减轻人们的心理负担及社会压力。

## 参考文献

- [1] Rossella, C., Federica, B., *et al.* (2019) Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly. *Journal of Clinical Medicine*, 8, 1564. <https://doi.org/10.3390/jcm8101564>



- [2] Zhang, Z.P., Zhao, Q.P., Liu, T.J., *et al.* (2020) Effect of Vicenin-2 on Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **129**, Article ID: 110474. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110474>
- [3] Bree, J.C. and Meenakshi, D. (2020) Osteoporosis in Older Adults. *Medical Clinics of North America*, **104**, 873-884. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.06.004>
- [4] Qin, H., Lin, Z.J., Vásquez, E., *et al.* (2019) The Association between Chronic Psychological Stress and Uterine Fibroids Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Stress Health*, **35**, 585-594. <https://doi.org/10.1002/smi.2895>
- [5] Azuma, K., Adachi, Y., Hayashi, H., *et al.* (2015) Chronic Psychological Stress as a Risk Factor of Osteoporosis. *Journal of UOEH*, **37**, 245-253. <https://doi.org/10.7888/juoh.37.245>
- [6] Kelly, R.R., McDonald, L.T., Jensen, N.R., *et al.* (2019) Impacts of Psychological Stress on Osteoporosis: Clinical Implications and Treatment Interactions. *Front Psychiatry*, **10**, 200. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00200>
- [7] 穆卡达斯·艾尔肯, 徐迎胜. 抑郁症与骨质疏松关系的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(4): 91-94.
- [8] Pervanidou, P. and Chrousos, G.P. (2011) Stress and Obesity/Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *International Journal of Pediatric Obesity*, **6**, 21-28. <https://doi.org/10.3109/17477166.2011.615996>
- [9] Chrousos, G.P. and Kino, T. (2009) Glucocorticoid Signaling in the Cell. Expanding Clinical Implications to Complex Human Behavioral and Somatic Disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1179**, 153-166. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04988.x>
- [10] Wang, T.T., Liu, X.N. and He, C.Q. (2020) Glucocorticoid-Induced Autophagy and Apoptosis in Bone. *Apoptosis*, **25**, 157-168. <https://doi.org/10.1007/s10495-020-01599-0>
- [11] Briot, K. and Roux, C. (2015) Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *RMD Open*, **1**, e000014. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000014>
- [12] 赫明超, 张勇, 连音, 王拥军, 张岩. 抑郁症和骨质疏松症关系的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(4): 550-553.
- [13] Haffner-Luntzer, M., Foertsch, S., Fischer, V., *et al.* (2019) Chronic Psychosocial Stress Compromises the Immune Response and Endochondral Ossification during Bone Fracture Healing via  $\beta$ -AR Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 8615-8622. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819218116>
- [14] Liang, H.X., Zeng, Y.Y., Feng, Y.Z., *et al.* (2018) Selective  $\beta$ 2-Adrenoreceptor Signaling Regulates Osteoclastogenesis via Modulating RANKL Production and Neuropeptides Expression in Osteocytic MLO-Y4 Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 7238-7247. <https://doi.org/10.1002/jcb.27998>
- [15] Zang, Y., Tan, Q.C., Ma, X.Y., *et al.* (2016) Osteogenic Actions of Metoprolol in an Ovariectomized Rat Model of Menopause. *Menopause*, **23**, 1019-1025. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000680>
- [16] Rodrigues, W.F., Madeira, M.F.M., da Silva, T.A., *et al.* (2012) Low Dose of Propranolol Down-Modulates Bone Resorption by Inhibiting Inflammation and Osteoclast Differentiation. *British Journal of Pharmacology*, **165**, 2140-2151. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01686.x>
- [17] Yao, Q.Q., Liang, H.X., Huang, B., *et al.* (2017) Beta-Adrenergic Signaling Affect Osteoclastogenesis via Osteocytic MLO-Y4 Cells' RANKL Production. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **488**, 634-640. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.011>
- [18] Rohleder, N. (2019) Stress and Inflammation—The Need to Address the Gap in the Transition between Acute and Chronic Stress Effects. *Psychoneuroendocrinology*, **105**, 164-171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.021>
- [19] Niraula, A., Witcher, K.G., Sheridan, J.F., *et al.* (2019) Interleukin-6 Induced by Social Stress Promotes a Unique Transcriptional Signature in the Monocytes That Facilitate Anxiety. *Biological Psychiatry*, **85**, 679-689. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.030>
- [20] He, Z.Y., Sun, Y., Wu, J.M., *et al.* (2020) Evaluation of Genetic Variants in IL-1B and Its Interaction with the Predisposition of Osteoporosis in the Northwestern Chinese Han Population. *Journal of Gene Medicine*, e3214. <https://doi.org/10.1002/jgm.3214>
- [21] Li, X., Zhou, Z.-Y., Zhang, Y.-Y., *et al.* (2016) IL-6 Contributes to the Defective Osteogenesis of Bone Marrow Stromal Cells from the Vertebral Body of the Glucocorticoid-Induced Osteoporotic Mouse. *PLoS ONE*, **11**, e0154677. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154677>
- [22] Taves, S., Sun, J.J., Livingston, E.W., *et al.* (2019) Hemophilia A and B Mice, But Not VWFmice, Display Bone Defects in Congenital Development and Remodeling after Injury. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 14428. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50787-9>
- [23] Eftekhari, H., Hosseini, S.R., Pourreza, B.H., *et al.* (2018) Association of Interleukin-6 (rs1800796) But Not Transforming Growth Factor Beta 1 (rs1800469) with Serum Calcium Levels in Osteoporotic Patients. *Gene*, **671**, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.118>

- 
- [24] Moffett, S.P., Zmuda, J.M., Oakley, J.I., *et al.* (2005) Tumor Necrosis Factor-Alpha Polymorphism, Bone Strength Phenotypes, and the Risk of Fracture in Older Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **90**, 3491-3497. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2235>
- [25] Islam, A.A., Shahidul, R.L., Yoshikawa, H., *et al.* (2005) Healing of Fractures in Osteoporotic Rat Mandible Shown by the Expression of Bone Morphogenetic Protein-2 and Tumour Necrosis Factor-Alpha. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **43**, 383-391. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2004.10.018>
- [26] Liao, L., Su, X.X., Yang, X.H., *et al.* (2016) TNF- $\alpha$  Inhibits FoxO1 by Upregulating miR-705 to Aggravate Oxidative Damage in Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells during Osteoporosis. *Stem Cells*, **34**, 1054-1067. <https://doi.org/10.1002/stem.2274>
- [27] Oligschlaeger, Y., Yadati, T., Houben, T., *et al.* (2019) Inflammatory Bowel Disease: A Stressed “Gut/Feeling”. *Cells*, **8**, 659. <https://doi.org/10.3390/cells8070659>
- [28] D’Amelio, P. and Sassi, F. (2018) Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcified Tissue International*, **102**, 415-425. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0331-y>
- [29] Li, L.S., Rao, S.T., Cheng, Y.Z., *et al.* (2019) Microbial Osteoporosis: The Interplay between the Gut Microbiota and Bones via Host Metabolism and Immunity. *Microbiology Open*, **8**, e00810. <https://doi.org/10.1002/mbo3.810>
- [30] Chen, Y.-C., Greenbaum, J., Shen, H., *et al.* (2017) Association between Gut Microbiota and Bone Health: Potential Mechanisms and Prospective. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **102**, 3635-3646. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00513>
- [31] Azuma, K., Furuzawa, M., Fujiwara, S., *et al.* (2015) Effects of Active Mastication on Chronic Stress-Induced Bone Loss in Mice. *International Journal of Medical Sciences*, **12**, 952-957. <https://doi.org/10.7150/ijms.13298>
- [32] Azuma, K., Zhou, Q., Niwa, M., *et al.* (2017) Association between Mastication, the Hippocampus, and the HPA Axis: A Comprehensive Review. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 1687. <https://doi.org/10.3390/ijms18081687>
- [33] Furuzawa, M., Chen, H.Y., Fujiwara, S., *et al.* (2014) Chewing Ameliorates Chronic Mild Stress-Induced Bone Loss in Senescence-Accelerated mouse (SAMP8), a Murine Model of Senile Osteoporosis. *Experimental Gerontology*, **55**, 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.03.003>