

• 论 著 •
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.21.003
网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200608.1456.012.html\(2020-06-08\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200608.1456.012.html(2020-06-08))

人参皂苷 Rg1 抑制脑缺血再灌注细胞坏死的实验研究*

刘春红¹,吴诗卉²,武文文²,包翠芬^{1△}
(锦州医科大学:1. 基础医学实验教学中心;2. 附属第一医院,辽宁锦州 121000)

[摘要] **目的** 探讨人参皂苷 Rg1 (GRg1) 对大鼠脑缺血再灌注损伤 (CIR) 细胞坏死的影响及机制。**方法** 将 36 只 SD 大鼠分为 4 组:假手术组, CIR 组, GRg1 组, Necrostatin-1 (Nec-1) 组, 每组 9 只。除假手术组外, 其余各组均采用大脑中动脉栓塞术制备 CIR 模型, 术后采用神经行为学评分、2,3,5-氯化三苯基四氮唑 (TTC) 染色及脑水肿检测判定造模是否成功。采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法检测血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 的表达, 石蜡切片苏木精-伊红 (HE) 染色观察各组大鼠病理学改变, Western blot 测定 Toll 样受体 4 (TLR4)、磷酸化核转录因子 κ Bp65 (p-NF- κ Bp65)、TNF- α 的表达。**结果** 与假手术组比较, CIR 组大鼠呈现明显的神经功能缺损、脑梗死及脑水肿, 且 TNF- α 、IL-6 水平及 TLR4、p-NF- κ Bp65、TNF- α 蛋白表达水平均明显增高 ($P < 0.05$); 与 CIR 组比较, GRg1、Nec-1 组大鼠脑缺血后神经功能缺损、脑梗死、脑水肿情况明显减轻 ($P < 0.05$), TLR4、p-NF- κ Bp65、TNF- α 水平均明显降低 ($P < 0.05$); GRg1、Nec-1 组大鼠上述指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** GRg1 可能通过抑制 TLR4/NF- κ Bp65 通路的激活以减轻细胞坏死来发挥脑保护作用。

[关键词] 人参皂苷 Rg1; Toll 样受体 4/核转录因子 κ B p65 通路; 脑缺血; 再灌注损伤; 细胞坏死

[中图分类号] R285.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)21-3515-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Experimental study of ginsenoside Rg1 for inhibiting cell necrosis caused by cerebral ischemia and reperfusion*

LIU Chunhong¹, WU Shihui², WU Wenwen², BAO Cuifen^{1△}
(1. Basic Medical Experimental Teaching Center; 2. First Affiliated Hospital, Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect and mechanism of ginsenoside Rg1 (GRg1) on cerebral ischemia-reperfusion (CIR) cell necrosis in rats. **Methods** Thirty-six SD rats were divided into 4 groups: sham operation group, CIR group, GRg1 group, and Necrostatin-1 (Nec-1) group, 9 cases in each group. Except for the sham operation group, the other groups prepared the CIR model by adopting the middle cerebral artery embolization. The neurobehavioral scores, 2,3,5-triphenylterazolium chloride (TTC) staining and cerebral edema detection were postoperatively adopted to judge whether the model succeeded. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in serum. The pathological changes in each group were observed by HE staining in paraffin sections. The expressions of Toll-like receptor 4 (TLR4), phosphorylated nuclear transcription factor κ B p65 (p-NF- κ Bp65) and TNF- α were determined by adopting the Western blot. **Results** Compared with the sham operation group, the rats in the CIR group showed obvious neurological deficits, cerebral infarction and cerebral edema, moreover the expression levels of TNF- α , IL-6, TLR4, p-NF- κ Bp65 and TNF- α protein were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the CIR group, the neurological deficit, cerebral infarction and cerebral edema in the GRg1 and Nec-1 groups were significantly alleviated ($P < 0.05$), and the levels of TLR4, p-NF- κ Bp65, and TNF- α were significantly reduced ($P < 0.05$). The rats in the GRg1 and Nec-1 groups

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81971231, 81774116); 辽宁省科技厅项目(20180530093, 20180550197); 辽宁省自然科学基金指导计划项目(20170540379)。 作者简介: 刘春红(1982—), 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病基础研究。 △ 通信作者, E-mail: 860668827@qq.com。

had no statistically significant difference in the above indexes ($P > 0.05$). **Conclusion** GRg1 may play the brain protective role by inhibiting the activation of the TLR4/NF- κ Bp65 pathway and reducing cell necrosis.

[Key words] ginsenoside Rg1; Toll-like receptor 4/nuclear transcription factor κ B p65 pathway; cerebral ischemia; reperfusion injury; cell necrosis

缺血性脑血管病的高发病率、高致残率严重危害人类健康。而脑缺血再灌注损伤(CIR)是该病治疗过程中恢复血液供应时容易出现的不良反应^[1-2]。抑制 CIR 已成为缺血性脑血管病治疗的重要环节。研究显示, CIR 时脑最明显的组织学变化是脑水肿及脑细胞坏死^[3]。而细胞坏死时的炎性物质渗出是症状加重的主要原因之一。因此, 调控细胞坏死, 减轻炎症反应是防治 CIR 的关键之一^[4]。人参皂苷 Rg1 (GRg1) 是传统中药人参的主要活性成分, 研究显示其在对抗细胞凋亡, 发挥脑保护作用的同时也具有抗炎效果^[5-6]。但其通过何种途径发挥作用目前还需进一步探讨, 本实验主要探讨 GRg1 对大鼠局灶性 CIR 诱导的细胞坏死的影响, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

健康 SPF 级 SD 雄性大鼠 36 只, 体重(280 ± 50) g, 由锦州医科大学实验动物中心提供(生产许可证号 SYXK^[17]2017-0003)。本研究已通过锦州医科大学实验动物伦理委员会审核批准。

1.1.2 实验试剂

GRg1 纯度大于 95%, 由吉林大学有机化学教研室提供; 程序性坏死的特异性抑制剂 Necrostatin-1 (Nec-1) 购自美国 Sigma 公司; Toll 样受体 4 (TLR4)、磷酸化核转录因子 κ B p65 (p-NF- κ B p65)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 抗体均购自英国 Abcam 公司; 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测试剂盒购自美国 R&D 公司; BCA 蛋白浓度测定试剂盒、电化学发光 (ECL) 显影剂购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.1.3 实验仪器

电泳仪购自美国伯乐公司, 型号 PowerPac 3000 型; 酶标仪购自芬兰雷勃公司, 型号 MK3; 切片机购自德国 LEICA 公司, 型号 RM2135; 超声波细胞粉碎机购自美国 Sonics 公司, 型号 Vibra Cell Vcx105; 手术显微镜购自苏州六六视觉科技股份有限公司, 型号 YZ20P6 型; 荧光显微镜购自德国蔡司光学仪器公司, 型号 Carl ZEISS A1 型。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及给药方法

将 36 只 SD 大鼠分为 4 组: 假手术组、CIR 组、GRg1 组、Nec-1 组, 每组 10 只。GRg1 组给予 GRg1 20 mg/kg 术前连续腹腔注射 7 d, 假手术组和 CIR 组给予等量生理盐水, 每天 1 次; Nec-1 组于术前 15 min 给予 Nec-1 1.65 mg/kg 腹腔注射 1 次。

1.2.2 模型制备及验证

采用右侧大脑中动脉栓塞法制备局灶性 CIR 模型。栓塞 2 h 后拔出线栓, 再灌注 24 h。假手术组不插入线栓, 其他步骤相同。动物苏醒后, 参照 Zea-longa 评分标准进行神经功能缺损评分 (NDS) 以验证模型是否成功^[7]。0 分: 无神经系统功能缺损症状, 活动正常; 1 分: 提尾时病灶对侧前肢体不完全伸直; 2 分: 行走时向患侧对侧转圈; 3 分: 向患侧对侧倾倒; 4 分: 不能自发行走, 意识丧失。0、4 分为失败, 弃之不用。

1.2.3 2,3,5-氯化三苯基四氮唑 (TTC) 染色检测脑梗死情况

每组各取 3 只大鼠, 大脑组织冠状面等距离切片。脑片经 1% TTC 液染色后拍照。并计算梗死体积占对侧半球体积百分比。

1.2.4 脑水肿的检测

采用 Image J 软件对上述图片进行分析, 计算相对脑水肿比率, 相对脑水肿比率 = 缺血侧面积总和 / 非缺血侧面积总和。

1.2.5 ELISA 检测血清中 TNF- α 及白细胞介素 6 (IL-6) 水平

大鼠麻醉后取血, 离心后收集上清液, 检测血清中 TNF- α 、IL-6 的表达水平。步骤参照 ELISA 试剂盒说明书。450 nm 波长测量吸光度 (A) 值。以标准物浓度为横坐标, A 值为纵坐标制作标准曲线, 计算待测样本的实际浓度值并记录。

1.2.6 苏木精-伊红 (HE) 染色观察脑梗死病理学变化

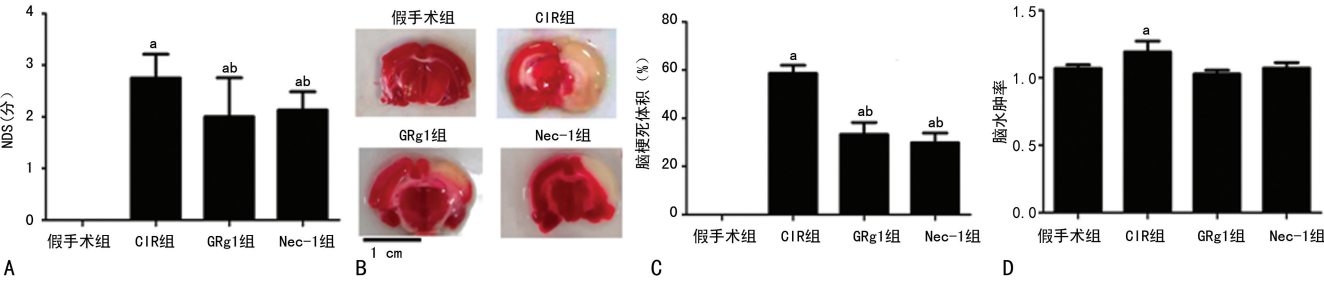
每组取 3 只大鼠, 2.5% 多聚甲醛-戊二醛灌流后断头取脑, 切取半暗带区顶叶皮质, 常规石蜡包埋切片, 采用 HE 染色观察各组大鼠病理学变化, 正常脑组织呈红色; 梗死脑组织呈白色。

1.2.7 Western blot 检测 TLR4、p-NF- κ Bp65、TNF- α 的表达

每组取 3 只大鼠, 生理盐水灌流后断头取脑, 于脑模上冠状切取部分脑组织, 取少量组织经二喹啉甲酸 (BCA) 法测定蛋白水平后, 将剩余组织制成样品储存。取少量制备好的样品常规上样、电泳、转膜、封闭, 免疫反应。一抗分别为 TLR4、p-NF- κ Bp65、TNF- α , 内参为 β -Actin。ECL 发光显色后测量条带 A 值。根据目的条带与内参照条带 A 值的比值表示待测蛋白水平。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 LSD 及 Tamhane



A: NDS 柱状图; B: TTC 染色图; C: 脑梗死柱状图; D: 脑水肿柱状图; ^a: $P < 0.05$, 与假手术组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 CIR 组比较。

图 1 各组大鼠 NDS 及脑梗死检测结果比较

检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠的 NDS 比较

假手术组大鼠神志清楚,步态平稳,饮食、水正常。与假手术组比较,CIR、GRg1、Nec-1 组大鼠均有不同程度的神经功能缺损,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 CIR 组比较,GRg1、Nec-1 组大鼠神经功能缺损明显好转($P < 0.05$);GRg1、Nec-1 组大鼠组间 NDS 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1A。

2.2 各组大鼠脑组织 TTC 染色检测结果比较

假手术组大鼠脑组织呈均匀红色无梗死灶;与假手术组比较,CIR、GRg1、Nec-1 组均有明显的白色梗死灶,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 CIR 组比较,GRg1、Nec-1 组梗死灶体积减小,且差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1B、C。

2.3 各组大鼠脑水肿率检测结果比较

假手术组大鼠无脑水肿;与假手术组比较,CIR 组大鼠脑水肿率明显增高($P < 0.05$),而 GRg1、Nec-1 组大鼠脑水肿情况明显减轻,差异有统计学意义($P < 0.05$);且 GRg1、Nec-1 组与假手术组大鼠脑水肿率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1D。

2.4 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-6 水平比较

与假手术组比较,CIR 组大鼠 TNF- α 、IL-6 水平明显增高($P < 0.05$);与 CIR 组比较,GRg1、Nec-1 组大鼠 TNF- α 、IL-6 水平明显降低($P < 0.05$);但 GRg1 组与 Nec-1 组大鼠 TNF- α 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 2。

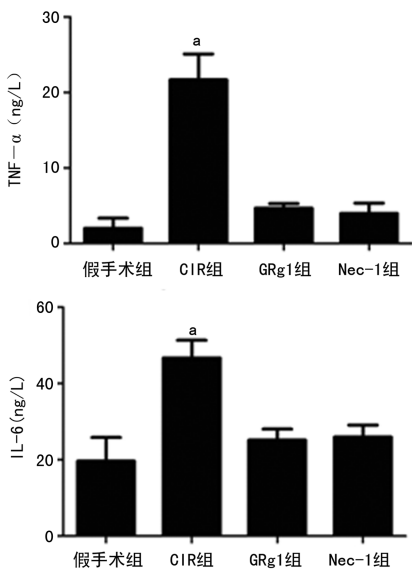
2.5 HE 染色镜下观察各组大鼠脑组织情况

光学显微镜下观察,假手术组大鼠皮质细胞排列

规则,细胞间隙正常,神经元核大而圆,核仁清晰;CIR 组大鼠细胞间质疏松,间隙增宽,细胞水肿,神经元呈锥体状或三角形,核浓缩深染;而 GRg1、Nec-1 组大鼠脑组织病理情况较 CIR 组有所改善,见图 3。

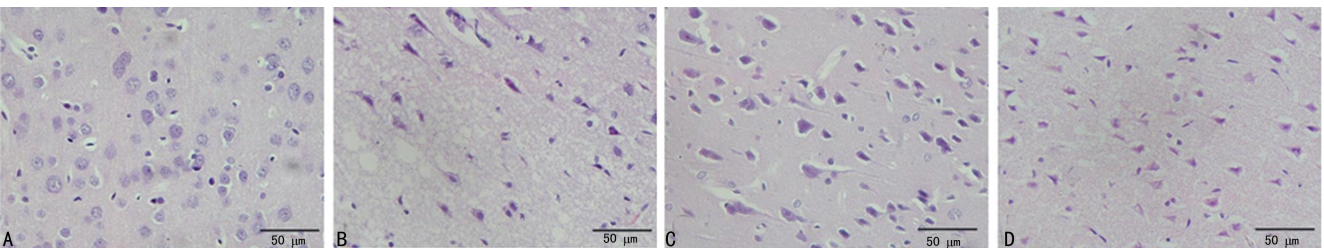
2.6 各组大鼠脑组织 TLR4、p-NF- κ Bp65、TNF- α 蛋白表达水平比较

CIR 组大鼠脑组织 TLR4、p-NF- κ Bp65、TNF- α 蛋白表达水平明显高于假手术组($P < 0.05$);与 CIR 组比较,GRg1、Nec-1 组大鼠脑组织 TLR4、p-NF- κ Bp65、TNF- α 水平均降低($P < 0.05$);GRg1、Nec-1 组大鼠脑组织 TLR4、p-NF- κ Bp65、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 4。



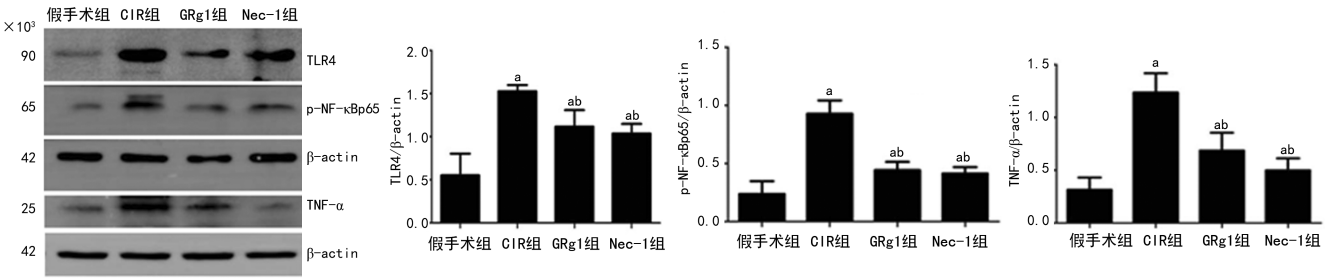
^a: $P < 0.05$, 与假手术组比较。

图 2 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-6 水平比较



A: 假手术组; B: CIR 组; C: GRg1 组; D: Nec-1 组。

图 3 各组大鼠脑组织病理学观察(HE 染色)



^a: $P < 0.05$, 与假手术组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 CIR 组比较。

图 4 各组大鼠脑组织 TLR4、p-NF-κBp65、TNF-α 蛋白表达水平比较

3 讨 论

脑缺血再灌注后所出现的细胞死亡包括凋亡、坏死、自噬等。以往关于细胞死亡方式的研究多认为坏死是不可调控的,因此,研究者多关注于细胞凋亡和细胞自噬方面的调控及机制研究^[8-10]。近年来,研究人员发现某些细胞坏死也可受细胞死亡途径的调控,当细胞消耗能量过多无法合成足够的三磷酸腺苷(ATP)而无法启动凋亡时,在死亡受体的介导下可启动程序性坏死,此途径也能被 Nec-1 所抑制。

本研究结果显示,缺血再灌注后脑细胞具有典型的坏死表现,且伴有坏死相关因子 TNF-α、IL-6 的表达上调;而经过 Nec-1 处理后,脑组织病理改变明显减轻,TNF-α、IL-6 的表达也比 CIR 组明显降低,提示脑缺血再灌注所诱导的坏死症状可被 Nec-1 明显抑制,这符合程序性坏死的特征。而经过 GRg1 处理后,脑梗死程度及脑水肿程度均较 CIR 组明显减轻,表明 GRg1 处理对 CIR 具有神经保护作用。同时,GRg1 处理后也明显的抑制脑缺血再灌注所引起的细胞坏死及 TNF-α、IL-6 的表达水平,且与假手术组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 GRg1 处理可明显抑制脑缺血再灌注所引起的细胞坏死,从而改善缺血症状。

程序性坏死是由死亡受体如 TLR、肿瘤坏死因子受体家族等与其配体相结合,并通过受体相互作用蛋白酶(RIP)传递死亡信号的细胞死亡方式,其中 TLR4/NF-κBp65/TNF-α 介导的信号通路最为常见^[11-12]。TLR4 是最早发现的 TLR,可识别并结合多种分子后将信号传至细胞内,招募接头髓样分化蛋白 88(MyD88),进一步激活 NF-κBp65,促进 TNF-α、IL-6 等细胞因子的释放,从而启动程序性坏死及炎症反应等一系列组织损伤^[13]。NF-κBp65 作为转录因子,广泛存在于真核细胞内,在脑缺血时被炎症因子、细胞因子等刺激而活化^[14]。研究显示,CIR 后 TLR4 和 NF-κBp65 的水平增高,脑组织呈现明显的炎症反应^[15]。TNF-α 作为细胞因子,主要由巨噬细胞分泌,参与炎症、增殖等多种病理生理过程,其信号传递主要依赖于与膜表面拥有死亡结构域的受体结合,形成复合体,诱导细胞死亡^[16-17]。TNF-α 也是 NF-κB 的下游因子,可被缺血再灌注后活化的 NF-κB 所诱导,

从而增加其基因的转录,而 TNF-α 释放增多反过来又可激活 NF-κB,最终引起更为严重的脑缺血损伤。有研究发现,Nec-1 可能通过抑制 TLR4/NF-κB 途径减轻组织坏死从而发挥脑组织保护作用^[18]。

GRg1 是中药人参的提取物,也是其主要活性成分之一,传统中药人参研究证实,GRg1 在抗氧化、抗凋亡等方面具有重要的作用。体外实验证实,GRg1 处理对四氯化碳(CCl₄)所致小鼠急性肝损伤具有保护作用,其机制可能与降低 p65 的活化,抑制 NF-κB 的活性,降低血清中 TNF-α 和 IL-6 水平等有关^[19]。也有研究证实,GRg1 能够通过下调局灶性脑缺血和 CIR 所诱导的大鼠大脑皮质区多聚二磷酸腺苷(ADP)核糖聚合酶 1(PARP1)的表达来对抗脑细胞坏死^[20]。

本实验结果显示,CIR 组大鼠脑组织内 TLR4、p-NF-κBp65、TNF-α 水平明显升高,提示该通路于缺血后被激活,而经 GRg1 处理后上述蛋白水平明显降低,提示 GRg1 处理后抑制了 TLR4 的功能,减少了 NF-κBp65 的活化,从而抑制了 TNF-α、IL-6 等炎症因子的释放,同时也减少了 TNF-α 所诱导的程序性坏死。上述结果提示,GRg1 可能通过抑制 TLR4/NF-κBp65 通路的激活,抑制程序性坏死,减轻炎症反应,改善脑梗死症状,从而发挥对脑保护作用。

参考文献

[1] WU M Y, YIANG G T, LIAO W T, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(4): 1650-1667.

[2] HUTYRA M, SANÁK D. Embolic ischemic strokes[J]. Vnitr Lek, 2014, 60(12): 1040-1049.

[3] DING Y, CLARK J C. Cerebrovascular injury in stroke[J]. Neurol Res, 2006, 28(1): 3-10.

[4] 岳屹立, 张力, 王亚周, 等. 程序性细胞坏死及其炎症反应在脑缺血损伤中的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2019, 35(1): 75-78.

[5] GAO Y, CHU S, ZHANG Z, et al. Hepatoprotective effects of ginsenoside Rg1-A review[J].

- J Ethnopharmacol, 2017, 206(16):178-183.
- [6] XIE W, ZHOU P, SUN Y, et al. Protective effects and target network analysis of ginsenoside Rg1 in cerebral ischemia and reperfusion injury: a comprehensive overview of experimental studies[J]. Cells, 2018, 7(12):1-18.
- [7] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1):84-91.
- [8] VON KUMMER R, DZIALOWSKI I. Imaging of cerebral ischemic edema and neuronal death[J]. Neuroradiology, 2017, 59(6):545-553.
- [9] 陈杰, 周桥. 病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017:71-76.
- [10] VAN HERREWEGHE F, FESTJENS N, DECLERCQ W A. Tumor necrosis factor-mediated cell death: to break or to burst, that's the question[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(10):1567-1579.
- [11] LI X, HUANG L, LIU G, et al. Ginkgo diterpene lactones inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response in astrocytes via TLR4/NF- κ B pathway in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 249:112365-112420.
- [12] WU W, LIU P, LI J Y. Necroptosis: an emerging form of programmed cell death[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 82(3):249-258.
- [13] YAN S, FANG C, AO L, et al. Protective effect of glycyrrhizic acid on cerebral ischemia/reperfusion injury via inhibiting HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B pathway[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2019, 66(6):1024-1030.
- [14] 赵杨, 孙波, 杜书章. 芦荟素抑制 p65 的磷酸化对大鼠脑缺血再灌注诱导的组织损伤和炎症的调节作用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(17):2084-2088, 2093.
- [15] 徐翔, 杨陈丽, 赵宝华, 等. 局部脑缺血再灌注损伤对大鼠脑组织 TLR4 和 NF- κ B 表达影响[J/OL]. 青岛大学学报(医学版), 2020, 56(2):1-5.
- [16] NIKOLETOPOULOU V, MARKAKI M, PALLIKARAS K, et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(12):3448-3459.
- [17] 马竞, 何文龙, 高重阳, 等. 木瓜苷通过抑制 NF- κ B P65/TNF- α 通路活性减轻小鼠脑缺血再灌注诱导的组织损伤[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 48(3):289-295.
- [18] 杨龙, 刘芷含, 张瑞成, 等. Necrostatin-1 对 TLR4/NF- κ B 途径的调控在大鼠脑缺血再灌注后小胶质细胞活化中的意义[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(12):1079-1082.
- [19] 齐本权. 人参皂苷 Rg1 对致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 南通大学学报(医学版), 2016, 36(4):260-264.
- [20] 于洋, 刘学政, 包翠芬, 等. 人参皂苷 Rg1 对局灶性脑缺血大鼠 PARP-1 和 TNFR1 表达的影响[J]. 天津医药, 2015, 43(3):245-248, 338-339.
- (收稿日期: 2020-01-28 修回日期: 2020-06-03)
- (上接第 3514 页)
- [23] ZHANG Z, RAN Y, SHAW T S, et al. MicroRNAs 10a and 10b regulate the expression of human platelet glycoprotein Iba for normal megakaryopoiesis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(11):E1873.
- [24] 尹舒贤, 赵月华, 刘超, 等. 人源 Alu RNA 工程菌的构建和表达[J]. 中国生物工程杂志, 2017, 37(7):88-96.
- [25] BAEK J H, SON H, JEONG Y H, et al. Chronological aging standard curves of telomere length and mitochondrial DNA copy number in twelve tissues of C57BL/6 male mouse[J]. Cells, 2019, 8(3):247.
- [26] PRISILA DULCY C, SINGH H K, PREETHI J, et al. Standardized extract of Bacopa monnifera (BESEB CDRI-08) attenuates contextual associative learning deficits in the aging rat's brain induced by D-galactose[J]. J Neurosci Res, 2012, 90(10):2053-2064.
- [27] MUKHERJEE A, HALDAR C. Melatonin membrane receptor (MT1R) expression and nitro-oxidative stress in testis of golden hamster, Mesocricetus auratus: an age-dependent study[J]. Exp Gerontol, 2015, 69:211-220.
- [28] TATONE C, DI EMIDIO G, VITTI M, et al. Sirtuin functions in female fertility: Possible role in oxidative stress and aging[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015:659687.
- (收稿日期: 2020-01-18 修回日期: 2020-06-02)