

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.003

内质网应激对大鼠局灶性脑缺血再灌注后听皮层损伤的作用*

吕哲¹,张颖¹,时美娟¹,孟晴¹,宋永周²,路虹^{1△}
(河北医科大学第二医院:1.耳鼻咽喉科;2.骨科,石家庄 050000)

[摘要] **目的** 探讨内质网应激对大鼠局灶性脑缺血再灌注后听力损伤的作用及机制。**方法** 将 30 只健康雄性 SD 大鼠,分为假手术组(Sham 组)和缺血再灌注组(I/R 组),每组 15 只。采用线栓法制备大脑中动脉栓塞模型,假手术组只分离颈部血管,不插入线栓。脑缺血 60 min 后再灌注 24 h。于术前及术后 24 h 检测听性脑干反应(ABR),术后 24 h 行神经功能评分,用三苯氯化四氮唑(TTC)法检测脑梗死体积,HE 染色法观察听皮层神经元病理变化,末端标记法观察神经细胞凋亡状况,计算凋亡指数。免疫组织化学及蛋白免疫印迹(Western blot)法测定葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-12(Caspase-12)蛋白表达。**结果** 与 Sham 组比较,I/R 组神经功能评分升高,脑梗死体积增加,ABR 反应阈明显增加。HE 染色 Sham 组神经元边界清楚,形态正常,结构完整;I/R 组正常组织结构消失,细胞核固缩、深染,细胞周围空泡变;凋亡指数显著增加,GRP78、Caspase-12 蛋白表达明显上升,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 局灶性脑缺血再灌注损伤后听力损伤可能与内质网应激有关,GRP78、Caspase-12 可能参与了内质网应激介导的听皮层神经元细胞凋亡过程。

[关键词] 脑缺血;内质网应激;缺血再灌注损伤;听性脑干反应**[中图分类号]** R743.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)11-1440-04

The effect of ERS on the auditory cortex injury after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in RATS*

LV Zhe¹, ZHANG Ying¹, SHI Meijuan¹, MENG Qing¹, SONG Yongzhou², LU Hong^{1△}

(1. Department of Otolaryngology; 2. Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect and mechanism of endoplasmic reticulum stress on the auditory cortex injury after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. **Methods** 30 healthy male adult SD rats were chosen and randomly divided into 2 groups, ischemia-reperfusion(I/R) group and sham operated control, with each group 15 rats. The rats in I/R group were operated for suture-occluded method to establish middle cerebral artery occlusion model(MCAO), with ischemia for 60 mins followed by reperfusion for 24 h. And the control group was only to be isolated cervical vessels, with no thread embolism inserted. The auditory brainstem response (ABR) was tested before operation and at 24 h post-operation respectively. The neurological deficits, ratio of infarct volume were evaluated. The pathological changes were observed by HE. Neurocyte apoptosis were observed by Tunel, and the AI were determined. The expression of GRP78, Caspase-12 were detected by immunohistochemistry and Western blotting. **Results** Compared with the sham group, the neurological function scores, the infarct volume of brain of I/R group increased significantly. The threshold of ABR elevated significantly and AI rised in I/R group. HE staining showed that the neurons in the sham group were arranged in order, the shape was normal, but in the I/R group the normal structure disappeared, the nuclei were condensed. The expression of GRP78, Caspase-12 protein were significantly up-regulated. All of the differences above have statistical significance($P < 0.05$). **Conclusion** The mechanism of hearing loss after focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats is perhaps related to endoplasmic reticulum stress, and GRP78, Caspase-12 participate in the process of neuron apoptosis on auditory cortex caused by ERS.

[Key words] endoplasmic reticulum stress; apoptosis; ischemia-reperfusion injury; auditory brainstem response

研究表明脑缺血再灌注时缺血缺氧、自由基蓄积及三磷酸腺苷耗竭等都可能对内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[1-2]。过度 ERS 可引起神经细胞凋亡,进一步加重脑损伤。据报道听力

缺失与脑卒中密切相关^[3]。众所周知,听皮层是听觉系统的最高级中枢。初级神经元的退行性变及凋亡将导致中枢对传入信息的感知能力下降,对声音信息的认知和处理的能力下降。以往对缺血再灌注损伤导致的听力损伤研究多集中于外周听觉系统,而对中枢病变研究较少^[4-6]。本研究通过建立局灶性脑缺血再灌注模型,观察内质网应激相关因子葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulated protein 78, GRP78)、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-12(Caspase-12)在听皮层的表达,阐述脑缺血再灌注对听力损害的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雄性清洁级 SD 大鼠 30 只,体质量 250~280 g,无耳毒性药物使用史,无噪声暴露史,耳廓反射灵敏,由河北医科大学实验动物中心提供。动物许可证号:SCXK(冀)2013-1-003。饲养条件:以标准饲料喂养,恒温 20~25 ℃,昼夜交替。采用随机数字表法把实验动物分为两组:缺血再灌注组(I/R 组)15 只,假手术组(Sham 组)15 只。

1.2 仪器与试剂 ICS-CHARTR-EP 型 ABR 电位仪(麦德森医疗器),Tunel 试剂盒(Roche 公司),三苯氯化四氮唑(TTC, Sigma 公司),兔抗鼠 Caspase-12 抗体、GRP78 抗体(Santa Cruz 公司),免疫组织化学试剂盒(渤海生物工程有限公司),羊抗兔 IgG 荧光抗体(碧云天生物技术有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 MACO 模型建立 大鼠以 10%水合氯醛全身麻醉后,依次分离颈总动脉和颈内、颈外动脉,结扎颈外动脉远端,颈外动脉上剪一小口,把标记好的栓线从切口处插入颈内动脉,随后向上深入,大约距颈总动脉分叉处(18.5±0.5)mm,此时堵住大脑中动脉开口,随即结扎固定,计时 60 min,然后轻轻取出栓线。Sham 组只进行血管分离并不插入栓线。24 h 后进行检测和处死、取材。

1.3.2 神经功能缺失评分 采用改良 Longa 法,即单盲 6 级 5 分法进行评分。0 分:无神经损伤症状表现;1 分:提尾时不能伸展对侧的前肢;2 分:提尾时对侧的前肢屈曲;3 分:行走时轻度向对侧转圈;4 分:行走时向对侧严重转圈;5 分:向对侧跌倒,不能自主行走。

1.3.3 听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)测试 分别对造模前和造模 24 h 后的两组动物进行检测。检测方法为:水合氯醛麻醉后置于隔声屏蔽室内,选用听性脑干诱发电位检测仪,采用短声为刺激声,增益为 50 k,速率为每秒 21.1 次,极性为交替波,观察时程 10 ms^[7]。将初始刺激强度定为 90 dB SPL,随后以 5 dB SPL 逐渐递减。直到递减至出现 2 次 ABR III 波的波形不一致,此时增加 5 dB SPL 进行检测,当重复波形出现一致时,即可记为 ABR 的

反应阈值。

1.3.4 脑梗死体积测定 麻醉后每组取 5 只大鼠断头取脑,将其均匀切成 5 片冠状切片,随即浸入 2% TTC 溶液中染色 30 min,在多聚甲醛溶液中固定 24 h,取出拍照,计算梗死体积。脑梗死体积百分比=[总梗死体积-(梗死侧半球体积-梗死对侧半球体积)]/梗死对侧半球体积×100%。

1.3.5 HE 染色观察听皮层组织学改变 大鼠全身麻醉后暴露心脏,自心尖处将灌注针插入,以 4%多聚甲醛灌注,固定后取脑。准确取材听皮层区域(参照《大鼠脑立体定位图谱》),组织置于固定液中 24 h 以上,之后石蜡包埋、切片。切片常规经脱蜡、初染、复染、脱水、封片等工序处理后进行观察。

1.3.6 原位缺口末端标记(TUNEL)法检测凋亡神经细胞 常规处理制备好的石蜡切片后,按试剂盒说明书进行操作后,置于光镜下观察,若细胞核内为棕黄色即为阳性细胞。随机选择并计算 5 个高倍视野中的凋亡指数(AI)。AI=(凋亡细胞数/细胞总数)×100%。

1.3.7 免疫组织化学观察听皮层 GRP78、Caspase-12 表达 将经抗原修复,灭活酶后的石蜡切片,滴加一抗、二抗,DAB 显色及复染,封固后于显微镜下观察。随机选取 5 个不同的视野进行图像分析(采用 Image-Pro Plus6.0 软件)。

1.3.8 蛋白免疫印迹(Western blot)法检测 GRP78、Caspase-12 蛋白表达 麻醉后取出大鼠梗死侧听皮层脑组织,迅速制备脑组织匀浆,在离心机中离心 30 min 后取上清液,进行蛋白定量。按说明书操作变性、上样之后,电泳、转膜,将其置入 5%脱脂奶粉室温封闭 1 h,分别加入兔抗 Caspase-12 多克隆抗体,兔抗 GRP78 多克隆抗体,孵育过夜后洗膜,再加入羊抗兔 IgG 荧光抗体,孵育 1 h,应用远红外荧光扫描成像系统,以 β-actin 的表达为内参照,测定目标带单位密度,GRP78/β-actin、Caspase-12/β-actin 比值代表蛋白相对表达水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 神经功能缺失评分、脑梗死体积比较 I/R 组表现出不同程度的脑缺血性损伤,Sham 组无行为学改变,经 TTC 染色后 Sham 组脑组织显示出均匀红色。与 Sham 组比较,I/R 组脑组织显示为大范围苍白色梗死区域,两组脑梗死体积、神经功能缺失评分、AI 比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 ABR 反应阈 造模前两组 ABR 反应阈比较差异无统计学意义($P > 0.05$),造模后两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。I/R 组造模前后差异有统计

学意义, Sham 组造模前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 大鼠神经功能缺损评分、脑梗死体积、AI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	神经功能评分(分)	脑梗死体积(%)	AI(%)
Sham 组	0	0	3.40 ± 1.52
I/R 组	3.60 ± 0.55	61.80 ± 2.39	41.60 ± 3.29
<i>t</i>	-25.772 9	-51.819 7	-23.569 0
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01

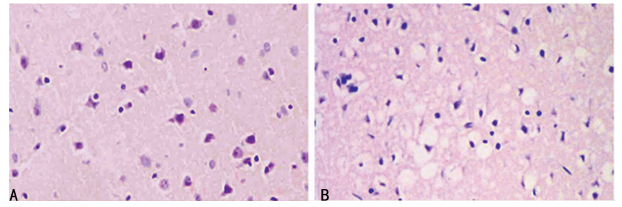
表 2 ABR 检测结果 ($\bar{x} \pm s$, dB SPL)

组别	造模前	造模后 24 h	<i>t</i>	<i>P</i>
Sham 组	24.38 ± 4.35	26.44 ± 5.45	-1.144 2	>0.05
I/R 组	24.88 ± 3.85	55.60 ± 3.36	-23.283 4	<0.01
<i>t</i>	-0.333 3	-17.639 4		
<i>P</i>	>0.05	<0.01		

2.3 听皮层 HE 染色检测组织学改变 经 HE 染色光学显微镜下观察发现, Sham 组神经元边界清楚, 结构完整, 形态正常, 高倍镜下核仁清晰, 细胞核圆而大, I/R 组正常组织结构消失, 细胞排列紊乱, 细胞周围空泡变, 细胞质嗜伊红, 细胞核固缩、深染(图 1)。

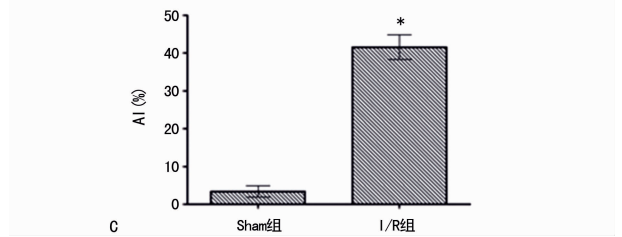
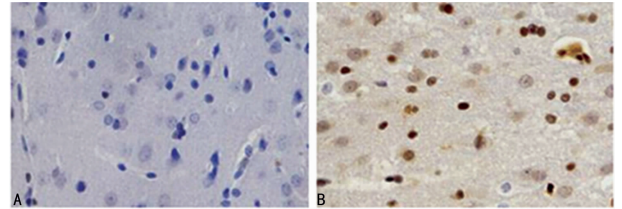
2.4 TUNEL 法检测凋亡神经细胞 缺血再灌注后 24 h 后, I/R 组阳性细胞明显增多, 细胞形态上有改

变, 两组 AI 比较差异具有统计学意义。提示缺血再灌注可以诱导细胞凋亡(表 1、图 2)。



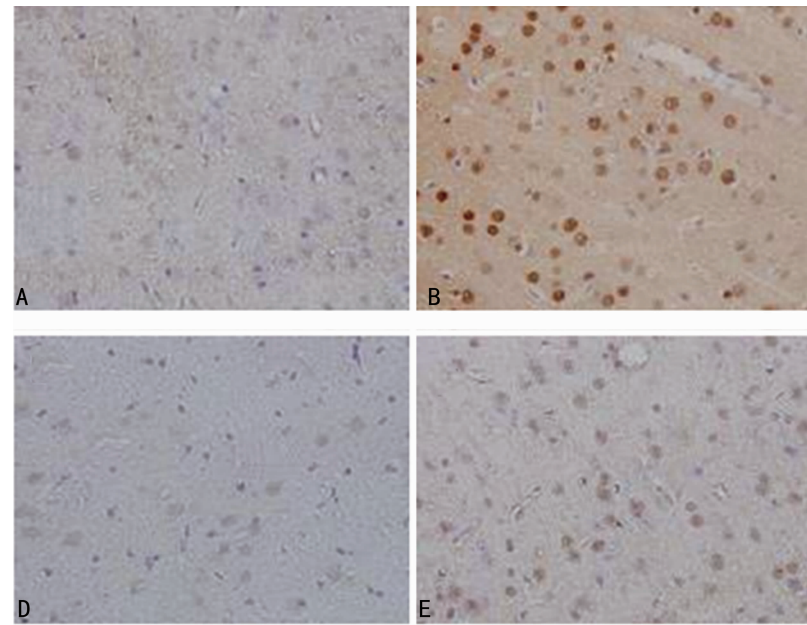
A: Sham 组; B: I/R 组

图 1 听皮层神经细胞 HE 染色 (×200)



A: Sham 组; B: I/R 组; C: 两组 AI 比较, * : $P < 0.01$, 与 Sham 组比较

图 2 听皮层神经细胞 TUNEL 染色 (×200)

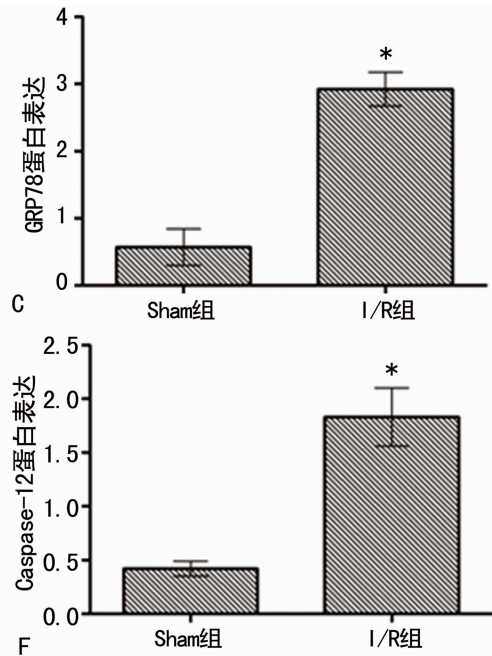


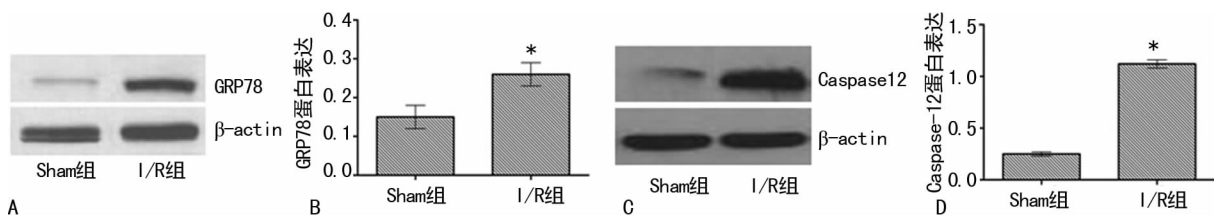
A, D: Sham 组; B, E: I/R 组; C, F: 两组 GRP78、Caspase-12 蛋白表达比较; * : $P < 0.01$, 与 Sham 组比较

图 3 听皮层神经细胞 GRP78、Caspase-12 免疫组织化学染色结果 (×200)

2.5 免疫组织化学观察听皮层 GRP78、Caspase-12 表达 GRP78 抗原阳性细胞为深棕色, 细胞质淡染; 染色阴性细胞胞核呈蓝色, 细胞质未见染色。Sham 组中, GRP78 阳性细胞呈现少量表达, 缺血再灌注后

24 h, I/R 组阳性细胞明显增多, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。Caspase-12 抗原阳性细胞呈棕黄色, 以细胞质表达为主, 在 Sham 组中微量表达, 再灌注 24 h 后, I/R 组阳性细胞较 Sham 组明显增多,





A,B: GRP78; C,D: Caspase-12; *: $P < 0.01$, 与 Sham 组比较

图 4 Western blot 检测 GRP78 和 Caspase-12 蛋白表达

两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 3。

2.6 Western blot 检测 GRP78、Caspase-12 蛋白表达 Sham 组大鼠脑组织仅有少量 GRP78、Caspase-12 蛋白表达, I/R 组 24 h 表达 GRP78、Caspase-12 蛋白较 Sham 组明显增加, 两组比较差异有统计学意义 (图 4)。

3 讨论

听皮层是大脑皮质的一个亚皮质区域, 也是听觉系统的最高级中枢, 是众多下调通路的源头, 能在听觉系统的各个层面上影响神经信息处理。听觉皮质接受来自大脑中动脉的血供, 皮层的功能也与缺血性损伤密切相关。听觉皮质神经元在缺血缺氧情况下容易发生细胞凋亡。课题组在前期的工作中采用夹闭双侧颈总动脉方法造成全脑缺血再灌注模型, 观察了内质网应激反应及相关因子在听皮层的变化^[7-8]。在本研究中, 通过建立局灶性缺血再灌注模型, 并通过神经功能评分、TTC 染色证实模型制作成功。从形态学上可以观察到 I/R 损伤区细胞有明显的变化。对两组大鼠进行 ABR 测试发现, 与 Sham 组相比, I/R 组显示出 ABR 反应阈明显升高。因此笔者推断听皮层损伤可能是听力损伤早期阶段最重要的改变。

内质网是细胞内蛋白质合成以及修饰的主要场所, 同时也是细胞内钙离子的储存库^[9-11]。神经系统的内质网系统高度发达, 对内外部环境的刺激如缺血缺氧、氧化应激及营养物质缺乏等非常敏感。当遇到各种有害刺激时, 可以引起 ERS, 此时大量蛋白质在细胞内未正确折叠或错误折叠并大量堆积, 从而导致钙离子紊乱。当这些蛋白质少量出现时, 可以通过内质网相关降解途径进行清除。但大量出现并且超出了内质网的自身清除能力时, 细胞内一系列级联反应通路被激活, 促使具有保护作用的蛋白质生成, 使细胞免受应激反应的损伤, 维护机体的内环境稳定和生理平衡, 称为非折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)。但是如果严重而持续的 ERS 超过自身调节能力, 则导致细胞凋亡和组织损伤^[12-13]。

内质网应激相关性凋亡及凋亡相关蛋白近年来成为研究的热点。ERS 诱导的 UPR 主要通过转录激活因子-6 (activating transcription factor 6, ATF-6)、蛋白激酶样内质网激酶 (phosphorylated extracellular signal regulated kinase, PERK)、肌醇依赖性蛋白激

酶 (inositol requiring enzyme 1, IRE1) 3 种感应蛋白介导的信号通路来实现^[14]。GRP78 被认为是 ERS 的经典标志物之一。在正常情况下与上述 3 个感应蛋白结合, 封闭了它们的信号。当机体处于应激状态下, GRP78 首先被释放出来与非折叠蛋白结合, 达到阻止这些非折叠蛋白输出内质网的目的, 进而对细胞起保护作用^[15]。在本研究中, 局灶性缺血再灌注 24 h 后 GRP78 表达明显上调提示, 缺血再灌注启动了 ERS 过程。

Caspase-12 途径是内质网应激引发凋亡的一个重要途径。正常情况下 Caspase-12 是 ERS 诱发凋亡的特异性介质, 非 ERS 相关刺激诱导的细胞凋亡中不被激活。研究表明, 抑制 Caspase-12 介导的 ERS 通路后, 缺血再灌注后的神经细胞凋亡可以减少。对于 Caspase-12 基因缺陷大鼠, 可以抵抗由于内质网应激引起的凋亡, 对于其他死亡刺激并不能抵抗凋亡的发生^[16-17]。在本研究中, 局灶性脑缺血再灌注后, 缺血侧听皮层凋亡阳性细胞明显增多, Caspase-12 蛋白表达明显增高, 提示内质网应激启动了相关凋亡途径, 并进一步激活相关级联反应, 导致神经元发生凋亡。

在脑缺血再灌注损伤过程中, 内质网应激介导的凋亡途径可能是脑缺血损伤听皮层引发听力下降的可能机制之一。因此, 如何抑制内质网应激及其相关凋亡途径, 可为治疗伴有脑血管疾病的突发性耳聋提供了新的研究思路及研究方向。

参考文献

- [1] GAO H J, LIU P F, LI P W, et al. Ligustrazine monomer against cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neur Regen Res*, 2015, 10(5): 832-840.
- [2] ISHIGE K, OSADA N, KOSUGE Y, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in neurodegeneration after transient global ischemia-reperfusion[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2013, 142(1): 9-12.
- [3] KIM H A, LEE B C, HONG J H, et al. Long-term prognosis for hearing recovery in stroke patients presenting vertigo and acute hearing loss[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 339(1/2): 176-182.
- [4] 汪志伟, 杨海弟, 李永贺, 等. 盐酸椒苯酮胺对豚鼠耳蜗缺血再灌注损伤后细胞凋亡的影响[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2015, 13(2): 117-119. (下转第 1448 页)

参考文献

- [1] BEZDENEZHNYKH N, SEMESIUK N, LYKHOVA O, et al. Impact of stromal cell components of tumor microenvironment on epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells[J]. *Exp Oncol*, 2014, 36(2):72-78.
- [2] TALBOT L J, BHATTACHARYA S D, KUO P C. Epithelial-mesenchymal transition, the tumor microenvironment, and metastatic behavior of epithelial malignancies[J]. *Int J Biochem Mol Biol*, 2012, 3(2):117-136.
- [3] LI J, WANG J, ZOU Y, et al. The influence of delayed compressive stress on TGF- β_1 -induced chondrogenic differentiation of rat BMSCs through Smad-dependent and Smad-independent pathways[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(33):8395-8405.
- [4] 顾卉, 佟宇鑫, 刘彤, 等. GST-LMO1 融合蛋白表达载体的构建及其在原核细胞中的表达[J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40(11):961-963, 978.
- [5] VANNELLA L, LAHNER E, OSBORD J, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(9):1042-1050.
- [6] 李静怡, 申秀锦, 邓红. LMO4 调节肿瘤发生过程中的上皮-间质转化[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2011, 40(1):107-111.
- [7] LUYIMBAZI D, NELSON R A, CHOI A H, et al. Estimates of conditional survival in gastric cancer reveal a reduction of racial disparities with long-term follow-up[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(2):251-257.
- [8] 吴菲, 林国桢, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(2):81-85.
- [9] MORRISON C D, PARVANI J G, SCHIEMANN W P. The relevance of the TGF- β Paradox to EMT-MET programs[J]. *Cancer Lett*, 2013, 341(1):30-40.
- [10] KATSUNO Y, LAMOUILLE S, DERYNCK R. TGF- β signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression[J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(1):76-84.
- [11] HELDIN C, VANLANDEWIJCK M, MOUSTAKAS A. regulation of EMT by TGF- β in cancer[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(14):1959-1970.
- [12] SAEKI N, KIM D H, USUI T, et al. GASDERMIN, suppressed frequently in gastric cancer, is a target of LMO1 in TGF-beta-dependent apoptotic signalling[J]. *Oncogene*, 2007, 26(45):6488-6498.
- (收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-12-16)
- (上接第 1443 页)
- [5] 李永贺, 李威, 陈浩, 等. 盐酸椒苯酰胺对豚鼠耳蜗缺血再灌注损伤的听力保护作用[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2013, 21(6):603-607.
- [6] 施宁华, 张志坚, 许燕, 等. 全脑缺血再灌注后大鼠耳蜗组织内巢蛋白与神经生长因子的表达[J]. *江苏大学学报*, 2011, 21(1):5-8.
- [7] 吕哲, 张颖, 王团, 等. 豚鼠脑缺血再灌注后听皮层内质网应激相关因子的表达及意义[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2016, 24(4):377-381.
- [8] 路虹, 王团, 徐鸥, 等. 内质网应激反应对豚鼠脑缺血再灌注后听皮质区损伤的作用[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2014, 21(5):249-254.
- [9] WU CX, LIU R, GAO M, et al. Pinocembrin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress induced apoptosis[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 546(1):57-62.
- [10] QIU B, HU S D, LIU L B, et al. CART attenuates endoplasmic reticulum stress response induced by cerebral ischemia and reperfusion through upregulate BDNF synthesis and secretion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436(4):655-659.
- [11] JOHNSON G G, WHITE M C, WU J H, et al. The deadly connection between endoplasmic reticulum, Ca^{2+} , protein synthesis, and the endoplasmic reticulum stress response in malignant glioma cells[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(8):1086-1099.
- [12] NISHITOH H. CHOP is a multifunctional transcription factor in the ER stress response[J]. *J Biochem*, 2012, 151(3):217-219.
- [13] SU Y, LI F. Endoplasmic reticulum stress in brain ischemia[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(8):681-691.
- [14] KREBS J, AGELLON L B, MICHALAK M. Ca^{2+} homeostasis and endoplasmic reticulum (ER) stress: An integrated view of calcium signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(1):114-121.
- [15] ZHU G, LEE A S. Role of the unfolded protein response. GRP78 and GRP94 in organ homeostasis[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(7):1413-1420.
- [16] XU X, LIU T, ZHANG A, et al. Reactive oxygen species-triggered trophoblast apoptosis is initiated by endoplasmic reticulum stress via activation of caspase-12, CHOP, and the JNK pathway in toxoplasma gondii infection in mice[J]. *Infect Immun*, 2012, 80(6):2121-2132.
- [17] 林岩, 肖薇, 金莉, 等. 内质网应激介导白藜芦醇对心肌细胞肥大的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(12):1721-1725.
- (收稿日期:2017-12-24 修回日期:2018-02-10)