

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210401.1112.002.html\(2021-04-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210401.1112.002.html(2021-04-01))

天麻素用于治疗中枢神经系统疾病的研究进展*

朱文静 综述,吴春云[△]审校

(昆明医科大学基础医学院人体解剖与组织胚胎学系,昆明 650500)

[摘要] 天麻素是一种分离自天麻植物根茎的酚类糖苷类化合物,具有抗氧化、抗炎、调节神经递质和抑制神经细胞凋亡等作用。随着全球老年化进程不断加剧,中枢神经系统(CNS)疾病如癫痫(EP)、帕金森综合征(PD)、阿尔茨海默病(AD)、脑缺血/再灌注损伤(I/R)等已带来严重的经济和精神负担。国内外大量实验证明天麻素可能是治疗 CNS 疾病的潜在药物,但是其机制尚不清楚。本文就天麻素治疗 EP、PD、AD 和 I/R 的可能机制作一综述,以期临床医生和研究人员提供新的治疗思路。

[关键词] 天麻素;癫痫;帕金森病;阿尔茨海默病;脑缺血/再灌注损伤

[中图分类号] R277.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)15-2670-05

Research advances in gastrodin for treating central nervous system diseases*

ZHU Wenjing, WU Chunyun[△]

(Faculty of Human Anatomy/Histology and Embryology, College of Basic Medical Sciences, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China)

[Abstract] Gastrodin is a phenolic glycoside compound derived from the rhizome of Gastrodia plant. It has a variety of effects, including anti-oxidation, anti-inflammatory, regulating neurotransmitters, suppressing nerve cell apoptosis and so on. As the global aging process continues to intensify, central nervous system (CNS) diseases, such as epilepsy (EP), Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD), cerebral ischemia-reperfusion (I/R) injury, have brought serious economic and spiritual burdens. A large number of domestic and foreign experiments have proved that gastrodin may be a potential drug for the treatment of CNS diseases, but its mechanism is still unclear. This article reviewed the possible mechanisms of gastrodin in treating EP, PD, AD and I/R in order to provide new treatment ideas for clinicians and researchers.

[Key words] gastrodin; epilepsy; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; cerebral ischemia/reperfusion injury

天麻素(4-羟苕醇-4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷)是一种分离自天麻植物根茎的酚类糖苷化合物,具有多种作用,包括抗氧化、消炎、调节神经递质等,并可以抑制中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病临床前模型的活化和调节线粒体级联活性^[1]。由于天麻素具有低毒性和出色的药理作用^[2],其可能成为潜在的、有价值的预防和/或治疗某些 CNS 疾病的治疗剂^[3]。

CNS 疾病是由各种原因造成大脑或脊髓结构或功能异常,而导致的神经系统的并发症^[4]。由于平均寿命的延长,特效药的缺乏, CNS 疾病已经给全球人

群带来了沉重的经济和精神负担^[5]。天麻素在临床上已经被单独或联合用于治疗癫痫、头痛、健忘、中风等疾病^[6]。CNS 疾病的发生和发展是一个多系统、多层次、多因素和长时间的综合作用,而天麻素对于 CNS 疾病的治疗可能是多靶点的作用。本文就天麻素治疗临床常见 CNS 疾病的可能机制作一综述,为天麻素的后期研究和 CNS 疾病的治疗提供理论依据。

1 天麻素在抗癫痫中的作用

癫痫是由于大脑神经元突发性异常放电,导致大

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960223)。 作者简介:朱文静(1992—),在读硕士研究生,主要从事人体解剖和组织胚胎学研究。

[△] 通信作者, E-mail: wuchunyunkm@163.com。

脑短暂性功能障碍的慢性疾病。癫痫的发病机制非常复杂,CNS 兴奋与抑制的不平衡导致癫痫发作,其主要与神经递质及神经胶质细胞的改变有关^[7]。

1.1 兴奋性氨基酸(EAA)和抑制性氨基酸(IAA)之间的不平衡表达

谷氨酸(glutamate, GLU)是大脑主要的 EAA 之一,生理条件下 EAA 具有神经保护作用,但当 EAA 持续存在时,就会对神经细胞产生神经毒性。当细胞外 GLU 急剧增加时,EAA 受体激活,大量钙离子(Ca^{2+})流入神经元内,细胞内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)显著增加,导致神经细胞凋亡^[1]。 γ -氨基丁酸(GABA)是大脑主要的 IAA 之一,能够拮抗 EAA 造成的神经系统损伤^[8]。研究发现,天麻素会抑制琥珀酸半醛还原酶(SSAR)、琥珀酸半醛脱氢酶(SSADH)、 γ -氨基丁酸转氨酶的活性,提升 GABA 的水平和活性^[9];同时,也会抑制代谢型谷氨酸受体 1 (Mglur1)的表达,从而抑制 GLU 的活性^[10]。

1.2 小胶质细胞的改变

小胶质细胞是神经胶质细胞的一种,生理状态下处于静息状态,当 CNS 受到缺血、缺氧、感染等损伤时,小胶质细胞会被激活。已有研究表明,激活的小胶质细胞因为基因表型不同而向着两个方向进行分化,称为极化^[11-12]。按其分泌细胞因子的不同把小胶质细胞分为两种极化表型,即经典激活态的 M1 小胶质细胞和选择激活态的 M2 型小胶质细胞。M1 型和 M2 型可被小胶质细胞不同细胞因子的表达及细胞表面标记物所区分。M1 型小胶质细胞通过如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等进行识别,M2 型小胶质细胞则通过 IL-10、精氨酸酶 1(arginase-1, Arg1)等进行识别。M1 型小胶质细胞与促炎因子过多释放有关,致使 CNS 发生炎症损伤;M2 型小胶质细胞则分泌神经营养修复因子和释放抗炎因子等,修复损伤的神经组织。CHEN 等^[13]在用戊四唑诱导的小鼠癫痫模型中证明了天麻素能够抑制 M1 型小胶质细胞标记物 IL-1 β 和 TNF- α 水平,并且可以逆转 M2 型小胶质细胞标记物 IL-10 水平的下降;同时表明天麻素可以抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK), cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)和核因子- κ B(NF- κ B)的表达,表明天麻素通过抑制与 MAPK 相关的小胶质细胞介导的炎症反应来减轻癫痫发作。

天麻素的抗氧化和抗细胞凋亡也在抗癫痫中发

挥着非常重要的作用。钟莲梅等^[14]用氯化锂-匹罗卡品诱导癫痫大鼠模型,采用天麻素预处理可上调模型大鼠大脑皮质过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽(glutathion, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽还原酶(glutathion reductase, GR)和总抗氧化能力(total antioxidation, T-AOC),减轻模型大鼠癫痫发作程度。JIANG 等^[15]发现,用天麻素预处理的 PC12 细胞可以抵抗 GLU 诱导的细胞凋亡,其机制可能是天麻素通过激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶/凋亡信号调节激酶 1/p38MAPK/p53 (CaMKII/ASK-1/p38MAPK /p53) 通路保护 GLU 诱导的 PC12 细胞免于凋亡。天麻素不但可以通过上述机制抵抗细胞凋亡,还可以通过减少半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)的活化,降低细胞中 bax/bcl-2 比值,减少细胞凋亡^[16]。

2 天麻素在抗阿尔茨海默病(AD)中的作用

AD 是老年痴呆的主要病因之一,AD 的主要病理特征是淀粉样斑块沉积和神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),但是迄今为止 AD 的发病机制尚不明确。随着研究的不断深入,现已认识到影响 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化在 AD 发病机制中起关键作用。

2.1 天麻素影响 A β 的沉积

A β 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β -分泌酶和 γ -分泌酶的蛋白水解作用产生的含有 39~43 个氨基酸的多肽,由细胞分泌,在细胞基质沉淀聚积后具有很强的神经毒性作用。A β 可引起多种神经病理学改变,如氧化应激、炎症反应、神经元活性改变、突触丧失、神经元传递功能障碍和神经元死亡等^[17]。A β 在细胞间隙沉积会诱导 Ca^{2+} 进入细胞内,导致细胞内 ROS 增多,影响细胞的正常功能。A β 的沉积也会激活小胶质细胞,活化的小胶质细胞一方面发挥吞噬 A β 的作用^[18];另一方面分泌促炎因子,过多的炎症因子不但可以进一步损伤神经元,导致神经元死亡,还可以促进 APP 的表达,进一步加剧 A β 的沉积^[19]。此外,发挥非正常功能的小胶质细胞也会诱导产生过量的过度磷酸化的 Tau 蛋白。实验表明,天麻素不但可以通过抑制蛋白激酶 R/真核翻译起始因子 2 α (PKR/eIF2 α)通路抑制 β -分泌酶的表达^[20],还能通过抑制小胶质细胞分泌炎症因子来抵抗 AD 的发生^[21]。

2.2 天麻素抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化

微管相关蛋白 Tau 蛋白是神经微管系统正常存在的蛋白,生理条件下可以维持神经微管的正常结构

和功能,当 Tau 蛋白过度磷酸化时会形成 NFTs,损伤神经元,甚至导致神经元死亡。研究表明,钙蛋白酶在调节 Tau 蛋白过度磷酸化中具有重要作用^[22]。A β 在细胞内外沉积时会引起细胞外 Ca²⁺过量进入细胞内,激活细胞质内的钙蛋白酶,从而使 Tau 蛋白过度磷酸化,形成 NFTs,最终发展成为 AD^[23];磷酸化的 Tau 蛋白在细胞内外的过量沉积会刺激小胶质细胞和星形胶质细胞增生,进一步加重神经炎症,增生的小胶质细胞分泌 IL-1 α 和 IL-6 激活 MAPK 家族的 p30MAPK,反馈增加细胞内 Tau 蛋白磷酸化聚集,最终导致 AD^[24],这一过程可以被趋化因子 CX3C 配体 1(CX3CL1)通过激活红细胞衍生核因子 2 样蛋白 2(NRF2/NFE2L2)和血红素加氧酶 1 来抑制^[25]。WANG 等^[26]在蛛网膜下腔出血诱导的早期脑损伤模型鼠中证明,天麻素可以降低细胞内 Ca²⁺的负荷,既可以抑制细胞内的氧化应激,也可以抑制钙蛋白酶对 Tau 蛋白过度磷酸化的调节,从而抑制 AD 的发生、发展。

3 天麻素在抗帕金森综合征(PD)的作用

PD 是中老年人常见的神经系统疾病,以震颤、运动迟缓、僵硬和姿势反射消失为主要临床特征。其主要病理改变是黑质中多巴胺(dopamine, DA)神经元丢失、神经元 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)沉积和纹状体中 DA 含量降低,但 PD 的病因至今尚不明确。近年的研究表明,天麻素可以抵抗 PD 的病理改变。YAN 等^[27]用秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*, *C. elegans*)作为实验模型,用 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)和转基因技术将 *C. elegans* 诱导成为 PD 模型,结果证明天麻素可以保护 DA 神经元,抑制 α -Syn 的沉积,其机制可能与 DAF-2/DAF-16 胰岛素样信号通路有关,但是抑制 α -Syn 的沉积与此通路无关,可能与小胶质的活化有关^[28]。LI 等^[29]在 PD 模型中用 1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP+)诱导的 SH-SY5Y 细胞发现,天麻素联合异构茶碱治疗可抑制 SH-SY5Y 细胞中的氧化应激反应,从而保护神经元不被损伤,其涉及的机制可能是天麻素与异构茶碱联合通过调节细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)和糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)通路,使细胞质中的 Nrf2 转移到细胞核中与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,激活 ARE 调控的血红素氧化酶(HO-1)信号,使 HO-1、SOD 及 GSH 水平增加,抵抗 ROS 造成的氧化应激性损伤。

YAO 等^[30]的实验表明,天麻素可以通过抑制小

胶质细胞的增生抵抗 PD。席暄等^[31]用 6-OHDA 在大鼠纹状体中多点注射诱导 PD 模型,研究发现天麻素可能通过升高纹状体中 Bcl-2 蛋白/mRNA 和降低 Bax 蛋白/mRNA 来抑制 PD 的临床症状。KUMAR 等^[32]分别在 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞和 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的模型鼠中证明天麻素可以通过调节自由基、Bax/Bcl-2 mRNA、caspase-3、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)来抑制 DA 神经元的凋亡。

4 天麻素在抗脑缺血/再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R)中的作用

I/R 是指由缺血引起的脑部损伤,当恢复血液供应时脑部损伤加重。脑组织是人体对氧最敏感的器官,当脑组织出现不同程度和不同持续时间缺血时会造成不同程度的脑组织损伤,其最为明显的组织学变化是脑组织的水肿和脑细胞的死亡,可能与 EAA 引发的神经毒性^[33]、氧化损伤、炎症损伤、细胞凋亡有关^[34]。在脑中动脉栓塞(middle cerebral arterial occlusion, MCAO)模型鼠中证明,天麻素预处理可明显减轻 I/R 诱导的损伤,减小脑的梗死面积,逆转血脑屏障(blood brain barrier, BBB)损伤,减轻脑水肿,缓解脑细胞死亡和抑制炎症引起的神经系统损伤,可能与天麻素可抑制基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)表达有关;此外,在体外缺糖/缺氧(OGD)培养 BV-2 细胞,用天麻素干预后细胞表达的 MMP2 和 MMP9 均较少, BV-2 细胞的存活时间延长^[35]。PENG 等^[36]在 MCAO 模型鼠中用天麻素干预后发现,脑损伤部位的 caspase-3、丙二醛(MDA)、TNF- α 、IL-1 β 、Bcl-2 均下调, Bax、HO-1、SOD 均上调,并且在再灌注 7 d 后天麻素的神经保护作用仍然存在,提示天麻素可能通过激活磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)/Nrf2 通路发挥药理作用,且对神经系统有长时间的保护作用。

5 小 结

天麻素除了可以治疗以上列举的神经系统疾病以外还可以用于治疗头痛、认知和学习障碍、血管性认知性痴呆等疾病^[1]。此外,天麻素对消化系统疾病也有治疗作用^[37]。天麻素作为一种中药材,其具有的抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡作用越来越被国内外学界认可。虽然目前仍缺乏天麻素用于治疗 CNS 疾病的临床数据,但介于其在 CNS 疾病治疗中的潜在价值,仍然是值得研究的宝贵中药材。

参考文献

- [1] LIU Y, GAO J, PENG M, et al. A review on central nervous system effects of gastrodin[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:24.
- [2] 于滨, 左增艳, 孔维佳. 天麻细粉片毒性及安全性的实验研究[J]. *中国当代医药*, 2014, 21(21): 6-10.
- [3] ZHAN H D, ZHOU H Y, SUI Y P, et al. The rhizome of *Gastrodia elata* Blume; an ethnopharmacological review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189:361-385.
- [4] KUNDAP U P, BHUVANENDRAN S, KUMARI Y, et al. Plant Derived phytocompound, embelin in CNS disorders; a systematic review [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:76.
- [5] UPADHYAY R K. Drug delivery systems, CNS protection, and the blood brain barrier[J]. *Biomed Res Int*, 2014(2014):869269.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [7] YUEN A W C, KEEZER M R, SANDER J W. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 78:57-61.
- [8] 廖玉芳, 岳建农, 王淋丽, 等. 兴奋性氨基酸及其受体与转运体在抗癫痫药理学研究中的意义[J]. *中国药房*, 2015, 26(28):4007-4010.
- [9] AN S J, PARK S K, HWANG I K, et al. Gastrodin decreases immunoreactivities of gamma-aminobutyric acid shunt enzymes in the hippocampus of seizure-sensitive gerbils[J]. *J Neurosci Res*, 2003, 71(4):534-543.
- [10] 穆朝娟, 张涛, 党雁. 天麻素对戊四氮致痫大鼠海马代谢型谷氨酸受体 1 和蛋白激酶 C α 表达的影响[J]. *中国临床神经科学*, 2009, 17(6): 595-600.
- [11] MECHA M, FELIÚ A, CARRILLO-SALINAS F J, et al. Endocannabinoids drive the acquisition of an alternative phenotype in microglia [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 49:233-245.
- [12] XIANG B, XIAO C, SHEN T, et al. Anti-inflammatory effects of anisalcohol on lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia via selective modulation of microglia polarization and down-regulation of NF- κ B p65 and JNK activation[J]. *Mol Immunol*, 2018, 95:39-46.
- [13] CHEN L, LIU X, WANG H, et al. Gastrodin attenuates pentylentetrazole-induced seizures by modulating the mitogen-activated protein kinase-associated inflammatory responses in mice[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(3):264-272.
- [14] 钟莲梅, 白永, 艾青龙, 等. 天麻素对癫痫模型大鼠的抗氧化作用[J]. *昆明医科大学学报*, 2016, 37(6):5-8.
- [15] JIANG G, WU H, HU Y, et al. Gastrodin inhibits glutamate-induced apoptosis of PC12 cells via inhibition of CaMKII/ASK-1/p38 MAPK/p53 signaling cascade [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(4):591-602.
- [16] LONG H, RUAN J, ZHANG M, et al. Gastrodin alleviates Tourette syndrome via Nrf-2/HO-1/HMGB1/NF- κ B pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(10):e22389.
- [17] WALSH D M, SELKOE D J. Amyloid β -protein and beyond: the path forward in Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, 61:116-124.
- [18] SCHLEPCKOW K, MONROE K M, KLEINBERGER G, et al. Enhancing protective microglial activities with a dual function TREM2 antibody to the stalk region [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(4):e11227.
- [19] CHENG F, FRANSSON L Å, MANI K. Proinflammatory cytokines induce accumulation of glypican-1-derived heparan sulfate and the C-terminal fragment of β -cleaved APP in autophagosomes of dividing neuronal cells[J]. *Glycobiology*, 2020, 30(8):539-549.
- [20] ZHANG J S, ZHOU S F, WANG Q, et al. Gastrodin suppresses BACE1 expression under oxidative stress condition via inhibition of the PKR/eIF2 α pathway in Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience*, 2016, 325:1-9.
- [21] XI Z, QIAO Y, WANG J, et al. Gastrodin relieves inflammation injury induced by lipopolysaccharides in MRC-5 cells by up-regulation of miR-103[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2):

- 1451-1459.
- [22] QUINN J P, CORBETT N J, KELLETT K A B, et al. Tau proteolysis in the pathogenesis of tauopathies; neurotoxic fragments and novel biomarkers[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2018, 63(1): 13-33.
- [23] 郭凯文, 杨翠翠, 张兰. 钙蛋白酶参与 tau 蛋白过度磷酸化和截断的机制研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(10): 1182-1185.
- [24] BRUNELLO C A, MEREZHKO M, URONEN R L, et al. Mechanisms of secretion and spreading of pathological tau protein[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1721-1744.
- [25] FAN Q, HE W, GAYEN M, et al. Activated CX3CL1/Smad2 signals prevent neuronal loss and Alzheimer's Tau pathology-mediated cognitive dysfunction[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(5): 1133-1144.
- [26] WANG X, LI S, MA J, et al. Effect of gastrodin on early brain injury and neurological outcome after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(3): 461-470.
- [27] YAN J, YANG Z, ZHAO N, et al. Gastrodin protects dopaminergic neurons via insulin-like pathway in a Parkinson's disease model[J]. *BMC Neurosci*, 2019, 20(1): 31.
- [28] XIA Y, ZHANG G, HAN C, et al. Microglia as modulators of exosomal alpha-synuclein transmission[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 174.
- [29] LI Q, NIU C, ZHANG X, et al. Gastrodin and isorhynchophylline synergistically inhibit MPP-induced oxidative stress in SH-SY5Y cells by targeting ERK1/2 and GSK-3 β pathways: involvement of Nrf2 nuclear translocation[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(3): 482-493.
- [30] YAO Y Y, LING E A, LU D. Microglia mediated neuroinflammation; signaling regulation and therapeutic considerations with special reference to some natural compounds[J]. *Histol Histopathol*, 2020, 35(11): 1229-1250.
- [31] 席暄, 任小琼. 天麻素注射液对帕金森病大鼠的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(20): 4996-4997.
- [32] KUMAR H, KIM I S, MORE S V, et al. Gastrodin protects apoptotic dopaminergic neurons in a toxin-induced Parkinson's disease model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013(2013): 514095.
- [33] ZENG X, ZHANG S, ZHANG L, et al. A study of the neuroprotective effect of the phenolic glucoside gastrodin during cerebral ischemia in vivo and in vitro[J]. *Planta Med*, 2006, 72(15): 1359-1365.
- [34] LIU B, LI F, SHI J, et al. Gastrodin ameliorates subacute phase cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammation and apoptosis in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4144-4152.
- [35] WANG S, NAN Y, ZHU W, et al. Gastrodin improves the neurological score in MCAO rats by inhibiting inflammation and apoptosis, promoting revascularization[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(11): 5343-5350.
- [36] PENG Z, WANG S, CHEN G, et al. Gastrodin alleviates cerebral ischemic damage in mice by improving anti-oxidant and anti-inflammation activities and inhibiting apoptosis pathway[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(4): 661-673.
- [37] LI X X, JIANG Z H, ZHOU B, et al. Hepatoprotective effect of gastrodin against alcohol-induced liver injury in mice[J]. *Physiol Biochem*, 2019, 75(1): 29-37.

(收稿日期: 2020-11-26 修回日期: 2021-03-16)