

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.23.003

紫檀芪通过激活线粒体自噬减轻小鼠肾缺血再灌注损伤

明 浩,张云砚,梅胜兰,余艳丽,孟庆涛[△],夏中元

(武汉大学人民医院麻醉科,武汉 430060)

[摘要] **目的** 研究紫檀芪(PTE)对小鼠肾缺血再灌注损伤(IRI)的保护作用及相关机制。**方法** 将 24 只 C57 小鼠分成 4 组($n=6$),包括假手术组(S 组)、肾缺血再灌注组(IR 组)、肾缺血再灌注+5 mg/kg PTE 组(IR+PTE1 组)和肾缺血再灌注+10 mg/kg PTE 组(IR+PTE2 组)。采用苏木素-伊红(HE)及 TUNEL 染色评估肾组织损伤。采用相关试剂盒检测血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-6 水平。采用 Western blot 检测肾脏组织 Bcl-2 相互作用蛋白 3(BNIP3)和微管相关蛋白轻链(LC)-3 II 的表达。**结果** 与 S 组比较,IR 组血清 Cr、BUN、MDA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平升高,肾小管损伤评分及凋亡指数升高,BNIP3 和 LC3-II 表达下调,差异有统计学意义($P<0.05$);与 IR 组比较,IR+PTE1 组血清 Cr、BUN、MDA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平降低,肾小管损伤评分及凋亡指数降低,BNIP3 和 LC3-II 表达上调,差异有统计学意义($P<0.05$);与 IR+PTE1 组比较,IR+PTE2 组血清 Cr、BUN、MDA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平降低,肾小管损伤评分及凋亡指数降低,BNIP3 和 LC3-II 表达上调,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PTE 对小鼠肾 IRI 具有保护作用。

[关键词] 缺血再灌注;紫檀芪;线粒体自噬;氧化应激;肾脏

[中图法分类号] R34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)23-3533-05

Pterostilbene alleviates renal ischemia-reperfusion injury in mice by activating mitochondrial autophagy

MING Hao, ZHANG Yunyan, MEI Shenglan, YU Yanli, MENG Qingtao[△], XIA Zhongyuan

(Department of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

[Abstract] **Objective** To study the protective effect and related mechanism of pterostilbene (PTE) on renal ischemia-reperfusion injury (IRI) in mice. **Methods** Twenty-four C57 mice were randomly divided into 4 groups ($n=6$), including the sham operation group (S group), the renal ischemia reperfusion group (IR group), the renal ischemia reperfusion+5 mg/kg PTE group (IR+PTE1 group) and the renal ischemia reperfusion +10 mg/kg PTE group (IR+PTE2 group). Hematoxylin-eosin (HE) and TUNEL staining were used to evaluate renal tissue injury. Creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), malondialdehyde (MDA) in renal tissue, inflammatory cytokines tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin (IL)-1 β and IL-6 levels in serum were detected with relevant kits. The expression of Bcl-2 interacting protein 3 (BNIP3) and microtubule-associated protein light chain (LC)-3 II in kidney tissue was detected by Western blot. **Results** Compared with the S group, serum levels of Cr, BUN, MDA, TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the IR group were increased, renal tubule injury score and apoptosis index were increased, and expressions of BNIP3 and LC-3 II were down-regulated, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with the IR group, serum levels of Cr, BUN, MDA, TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the IR+PTE1 group were decreased, renal tubule injury score and apoptosis index were decreased, and expressions of BNIP3 and LC-3 II were up-regulated, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with the IR+PTE1 group, serum levels of Cr, BUN, MDA, TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the IR+PTE2 group were decreased, renal tubule injury score and apoptosis index were decreased, and expressions of BNIP3 and LC-3 II were up-regulated, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** PTE has protective effect on renal IRI in mice.

[Key words] ischemia-reperfusion; pterostilbene; mitochondrial autophagy; oxidative stress; kidney

肾脏缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的

主要原因。除肾移植外,IRI 还常发生于在心脏术后、败血症和休克等相关的疾病进程中^[1-2]。肾脏 IRI 的病理生理学复杂,涉及多方面的病理生理改变,包括氧化应激^[3],上皮细胞和免疫细胞间的炎症^[4]、凋亡、自噬^[5]及铁死亡^[6]等。肾小管的损伤是 AKI 的主要病理特征^[7]。轻度的肾小管损伤可完全修复,但严重或反复的 AKI 通常会导致肾小管异常修复,肾纤维化,最终发生慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)^[8]。肾脏的线粒体含量和耗氧量在人体中位居第 2,仅次于心脏^[9]。因此,线粒体稳态对于维持正常的肾功能至关重要。既往研究发现线粒体损伤和功能障碍对 AKI 发展和肾脏修复异常有重要影响^[10]。作为线粒体质量控制的关键组成部分,线粒体自噬可以靶向清除受损或功能失调的线粒体,从而防止过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生^[11]。有研究发现,激活线粒体自噬可以减轻肾脏 IRI^[12],在肾脏 IRI 中维持线粒体自噬的正常功能是一种潜在的治疗措施之一。紫檀芪(pterostilbene, PTE)是一种天然芪类,与白藜芦醇二甲基化类似,具有抗炎、抗氧化应激^[13]、抗肿瘤^[14]、延缓衰老等作用,毒性较低、不良反应较少^[15]。已有研究发现 PTE 可以通过抑制环氧化酶-2 及相关的炎症反应来减轻脑 IRI^[16]。因此,本研究探讨 PTE 减轻肾脏 IRI 效果及其具体机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

24 只雄性 C57BL/6 小鼠购于武汉大学实验动物中心。小鼠 8~12 周龄,体重 20~25 g,在恒温室 12 h 光照/黑暗环境适应性喂养 1 周。采用随机数字表法将小鼠分为 4 组,每组 6 只:假手术组(S 组)、肾缺血再灌注组(IR 组)、肾缺血再灌注+5 mg/kg PTE 组(IR+PTE1 组)和肾缺血再灌注+10 mg/kg PTE 组(IR+PTE2 组)。PTE 购于美国 MedChemExpress 公司。所有实验经武汉大学人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 小鼠肾脏 IRI 模型的建立

4 组小鼠术前禁食 12 h,用腹腔注射 2%戊巴比妥(80 mg/kg)麻醉。采用腹部中线切口,分离出肾蒂,用微动脉瘤夹将肾蒂双侧夹闭,观察肾脏颜色由鲜红色变为暗红色,40 min 后打开动脉夹,观察肾脏颜色恢复鲜红色后关闭腹部。S 组仅开腹不夹闭肾蒂。IR+PTE1 组在缺血 30 min 后腹腔注射 PTE 5 mg/kg,IR+PTE2 组则注射 PTE 10 mg/kg,缺血时间合计 40 min,于再灌注 24 h 后处死动物,采集血液和肾组织^[17]。

1.2.2 肾功能及氧化应激的测定

采集的血液 2 000 r/min、4 °C 离心 15 min,取上清液,送本院检验科检测血清肌酐(creatinine, Cr)和

尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平;按照试剂盒说明书操作检测血清丙二醛(malonaldehyde, MDA)水平,MDA 检测试剂盒购于南京建成生物工程研究所。

1.2.3 血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平的测定

取 1.2.2 中的上清液测定肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-6 水平。按梯度制备相应的标准品溶液,将待测血清和缓冲液按 1:1 共 100 μ L/孔加入 96 孔的酶标板, PBST 洗 3 次后加入 100 μ L 生物素标记的抗体,充分洗涤后加入辣根过氧化物酶标记 Strep-tavidin 100 μ L/孔。室温避光孵育 30 min。再次洗涤后加入显色剂 TMB 溶液 100 μ L/孔,室温避光孵育 30 min。最后加入终止液 50 μ L/孔,混匀后立即测量 450 nm 吸光度,并计算出相应的浓度水平。上述相关试剂均购于上海碧云天生物技术有限公司。

1.2.4 苏木素-伊红(HE)及 TUNEL 染色观察肾脏组织病理改变及凋亡情况

取小鼠左肾组织,采用多聚甲醛固定,石蜡包埋后切片(切片厚度为 1.5 μ m),HE 染色,光学显微镜下观察各组肾组织。观察肾小管及肾小球的病变,计算肾小管损伤评分,在病变严重处采用 Paller 法对肾小管损伤评分,即每个高倍镜视野选择 10 个有病变的肾小管,按 100 个肾小管记分,计分标准:肾小管明显扩张、细胞扁平为 1 分;刷状缘损伤 1 分,脱落为 2 分;管型 2 分,肾小管管腔内有脱落、坏死的细胞(未成管型或细胞碎片)计 1 分。部分切片采用 TUNEL 染色评估肾小管细胞的凋亡并计算凋亡指数。石蜡切片经二甲苯浸洗 3 次脱蜡,每次 5 min,梯度乙醇脱水,加入 50 μ L TdT 酶反应液,37 °C 避光孵育 60 min;用 PBS 洗涤后采用 DAB 染液 37 °C 避光孵育 60 min,再用 PBS 洗涤后用苏木素对细胞核进行复染。每个标本选择 5 个高倍镜视野,进行细胞计数并计算凋亡指数。凋亡指数 = TUNEL 阳性细胞/总细胞数 \times 100%。TUNEL 试剂购买于南京建成生物工程研究所。

1.2.5 Western blot 测定 Bcl-2 相互作用蛋白 3 (BNIP3)和微管相关蛋白轻链(LC)3 II 表达水平

取部分肾组织,按照试剂盒说明书提取肾组织裂解蛋白。聚丙烯酰胺凝胶电泳后,于聚偏二氟乙烯膜上进行转膜,5%牛奶封闭 1 h,加入 BNIP3、LC3-II 一抗 4 °C 过夜孵育。PBST 洗涤后用荧光二抗(1:10 000)室温孵育 1 h。采用 Odyssey 双色红外激光扫描显影仪扫描蛋白条带灰度值,以目的蛋白条带灰度值与内参 GAPDH 条带灰度值的比值表示目的蛋白的表达水平。蛋白质提取试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司, BNIP3、LC3-II 一抗购于美国 CST 公司,荧光二抗购于美国 Li-Cor 公司。

1.3 统计学处理

采用统计软件 Graphpad Prism7.0 对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两间比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠 BUN、Cr 和 MDA 水平比较

与 S 组比较,IR 组血清 Cr、BUN 和 MDA 水平升高($P < 0.05$);与 IR 组比较,IR+PTE1 组血清 Cr、BUN 和 MDA 水平降低($P < 0.05$);与 IR+PTE1 组比较,IR+PTE2 组血清 Cr、BUN 和 MDA 水平进一步降低($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组小鼠 BUN、Cr 和 MDA 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	BUN (mmol/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)
S 组	9.4 \pm 1.5	35.0 \pm 6.4	3.4 \pm 0.4
IR 组	72.8 \pm 5.4 ^a	184.0 \pm 12.6 ^a	12.9 \pm 1.2 ^a
IR+PTE1 组	59.4 \pm 3.2 ^b	154.0 \pm 9.8 ^b	8.7 \pm 0.8 ^b
IR+PTE2 组	42.8 \pm 4.2 ^c	123.0 \pm 10.7 ^c	6.4 \pm 0.6 ^c

^a: $P < 0.05$,与 S 组比较;^b: $P < 0.05$,与 IR 组比较;^c: $P < 0.05$,与 IR+PTE1 组比较。

2.2 血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平的变化

与 S 组比较,IR 组血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平升高($P < 0.05$);与 IR 组比较,IR+PTE1 组血清

TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平降低($P < 0.05$);与 IR+PTE1 组比较,IR+PTE2 组血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平进一步降低($P < 0.05$),见表 2。

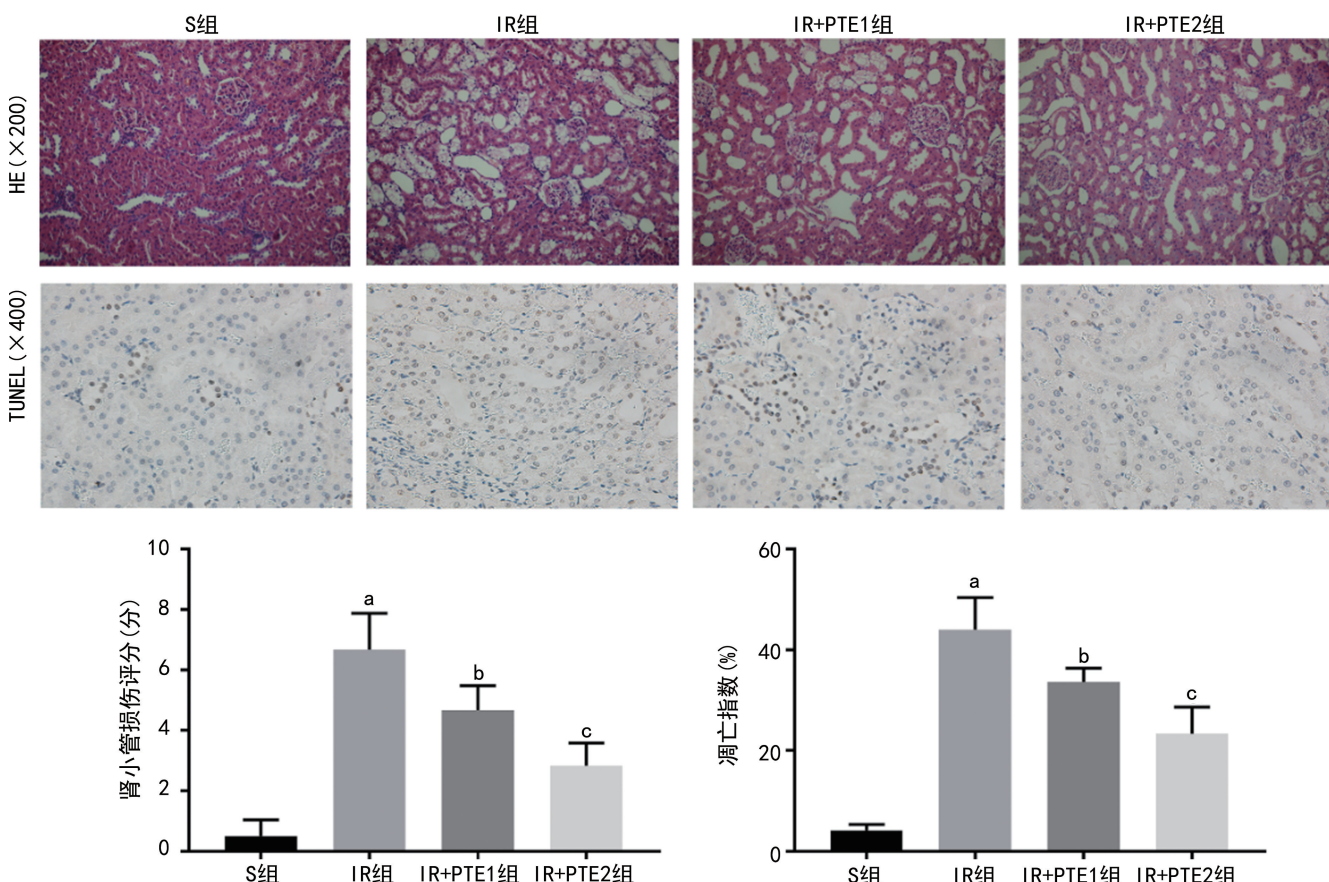
表 2 各组小鼠 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 6, \text{pg/mL}$)

组别	TNF- α	IL-1 β	IL-6
S 组	15.2 \pm 5.6	5.6 \pm 1.6	25.4 \pm 5.0
IR 组	518.6 \pm 132.4 ^a	488.5 \pm 101.6 ^a	264.8 \pm 36.8 ^a
IR+PTE1 组	356.3 \pm 65.8 ^b	356.4 \pm 8.2 ^b	102.2 \pm 15.6 ^b
IR+PTE2 组	165.9 \pm 56.9 ^c	156.8 \pm 55.2 ^c	98.9 \pm 20.7 ^c

^a: $P < 0.05$,与 S 组比较;^b: $P < 0.05$,与 IR 组比较;^c: $P < 0.05$,与 IR+PTE1 组比较。

2.3 各组小鼠肾组织病理变化

S 组小鼠肾脏组织中肾小球和肾小管细胞未见异常;IR 组中可见肾小管水肿、扩张,空泡化,部分可见炎症细胞浸润及蛋白管型;IR+PTE1 组和 IR+PTE2 组肾组织病理损伤较 IR 组减轻,其中 IR+PTE2 组较 IR+PTE1 肾小管损伤进一步缓解。与 S 组比较,IR 组中的肾小管损伤评分及凋亡指数明显增加($P < 0.05$);与 IR 组比较,IR+PTE1 组中的肾小管损伤评分及凋亡指数明显降低($P < 0.05$);与 IR+PTE1 组比较,IR+PTE2 组中的肾小管损伤评分及凋亡指数进一步降低($P < 0.05$),见图 1。



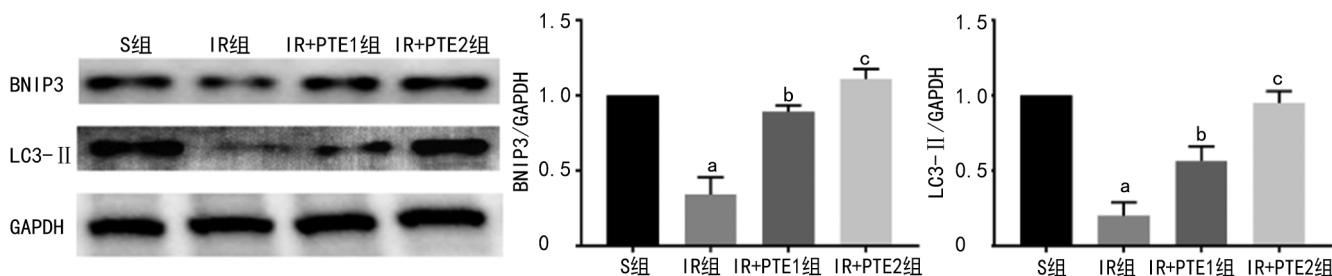
^a: $P < 0.05$,与 S 组比较;^b: $P < 0.05$,与 IR 组比较;^c: $P < 0.05$,与 IR+PTE1 组比较。

图 1 各组肾组织病理改变

2.4 各组小鼠肾组织 BNIP3、LC3-II 蛋白表达比较

与 S 组比较,IR 组中 BNIP3、LC3-II 表达水平降低($P < 0.05$);与 IR 组比较,IR+PTE1 组中 BNIP3、

LC3-II 表达水平升高($P < 0.05$);与 IR+PTE1 组比较,IR+PTE2 组中 BNIP3、LC3-II 表达水平进一步升高($P < 0.05$),见图 2。



a: $P < 0.05$, 与 S 组比较; b: $P < 0.05$, 与 IR 组比较; c: $P < 0.05$, 与 IR+PTE1 组比较。

图 2 各组肾组织目的蛋白表达改变

3 讨论

AKI 是一种肾功能突然丧失的临床综合征,其病理特征是肾小管的亚致死性和致死性损伤。肾脏 IRI 涉及微循环障碍等多种病理生理改变,同时伴有线粒体损伤及自我修复的过程^[18]。缺血组织需要恢复血供使细胞再生并清除有毒代谢物。另一方面,缺血再灌注可能会导致更严重的损伤。最近研究强调了线粒体功能障碍在 AKI 发展和进展中的关键作用^[19-20],因此针对线粒体保护和及时去除受损线粒体已被认为是预防、治疗 AKI 和阻碍 AKI-CKD 转变的治疗前景之一。本研究发现,缺血再灌注可以明显加重肾脏的损伤,IR 组较 S 组 Cr、BUN 水平明显升高,同时伴随着氧化应激和炎症细胞因子水平升高,进一步加重肾脏损伤。由肾脏组织的病理改变可以看出,S 组损伤主要发生在肾小管,镜下可见肾小管的水肿坏死,部分管型形成,肾小管细胞凋亡。

线粒体自噬是线粒体质量控制的关键组成部分,这对于维持线粒体的功能和保持细胞活力至关重要,线粒体自噬在消除受损或功能失调的线粒体、维持线粒体稳态方面发挥着重要作用^[21]。线粒体自噬被认为是一种适应性代谢反应,可防止 ROS 水平升高。氧化应激与线粒体功能障碍密不可分,因为线粒体既是活性物质的产生者,也是活性物质的目标,氧化还原紊乱或线粒体功能障碍均会影响自噬活动。BNIP3 已被认为是线粒体自噬的调节剂之一^[22],BNIP3 介导的线粒体自噬在 AKI 期间的线粒体质量控制和肾小管细胞存活中具有关键作用,通过激活 BNIP3 介导的线粒体自噬可防止肾 IRI^[23]。本研究结果显示,加入 PTE 的两组小鼠,肾脏氧化应激水平、肾小管细胞水肿和坏死减轻,炎症细胞因子释放得到抑制,肾小管细胞凋亡降低,促进了线粒体自噬,有效减轻了肾 IRI,改善了肾功能。

肾脏 IRI 中,线粒体自噬是否作为一种保护性生理过程仍然存在争议^[24]。研究表明,线粒体自噬在肝脏和肺中起保护作用。而在大脑^[25]和心脏中,线粒体

自噬的作用较为复杂。本研究发现,与 S 组比较,IR 组自噬相关蛋白(BNIP3 和 LC3-II)表达明显下调,同时伴有 Cr 和 BUN 水平、肾小管损伤评分及凋亡指数升高,提示肾功能和肾脏的病理损伤仍然处于加重状态。因此,作者推测可能存在自噬不足以对抗肾缺血再灌注中的细胞损伤,其具体原因仍需要进一步研究。然而,在缺血再灌注后使用 PTE 可以明显减轻肾小管损伤,降低肾小管细胞凋亡指数,保护肾功能,且其与剂量相关;同时,伴有 BNIP3 和 LC3-II 的表达增加,即线粒体自噬明显增加,说明 PTE 在肾 IRI 中能促进线粒体自噬,减少炎症细胞因子的释放,抑制氧化应激及肾小管细胞凋亡,进而减轻肾损伤。

综上所述,PTE 可以有效减轻肾 IRI,其机制可能是通过抑制氧化应激反应及炎症细胞因子释放、抑制细胞凋亡、促进线粒体自噬来改善 IRI。

参考文献

- [1] KELLUM J A, ROMAGNANI P, ASHUNT-ANTANG G, et al. Acute kidney injury[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 52.
- [2] OJO B, CAMPBELL C H. Perioperative acute kidney injury: impact and recent update[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2022, 35(2): 215-223.
- [3] WANG Y, JIANG H, ZHANG L, et al. Nano-systems for oxidative stress regulation in the anti-inflammatory therapy of acute kidney injury[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1120148.
- [4] FRANZIN R, STASI A, FIORENTINO M, et al. Inflammaging and complement system: a link between acute kidney injury and chronic graft damage[J]. Front Immunol, 2020, 11: 734.
- [5] XIONG W, XIONG Z, SONG A, et al. Relieving

- lipid accumulation through UCP1 suppresses the progression of acute kidney injury by promoting the AMPK/ULK1/autophagy pathway [J]. *Theranostics*, 2021, 11(10):4637-4654.
- [6] NI L, YUAN C, WU X. Targeting ferroptosis in acute kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2):182.
- [7] SATO Y, TAKAHASHI M, YANAGITA M. Pathophysiology of AKI to CKD progression [J]. *Semin Nephrol*, 2020, 40(2):206-215.
- [8] RAYEGO-MATEOS S, MARQUEZ-EXPOSITO L, RODRIGUES-DIEZ R, et al. Molecular mechanisms of kidney injury and repair [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1542.
- [9] RALTO K M, RHEE E P, PARIKH S M. NAD⁺ homeostasis in renal health and disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(2):99-111.
- [10] JIANG M, BAI M, LEI J, et al. Mitochondrial dysfunction and the AKI-to-CKD transition [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319(6):1105-1116.
- [11] SU L, ZHANG J, GOMEZ H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury [J]. *Autophagy*, 2023, 19(2):401-414.
- [12] TANG C, HAN H, LIU Z, et al. Activation of BNIP3-mediated mitophagy protects against renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9):677.
- [13] XU C, SONG Y, WANG Z, et al. Pterostilbene suppresses oxidative stress and allergic airway inflammation through AMPK/Sirt1 and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(4):1406-1417.
- [14] OBRADOR E, SALVADOR-PALMER R, JIHAD-JEBBAR A, et al. Pterostilbene in cancer therapy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3):492.
- [15] LIN W S, LELAND J V, HO C T, et al. Occurrence, bioavailability, anti-inflammatory, and anticancer effects of pterostilbene [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(46):12788-12799.
- [16] YAN W, REN D, FENG X, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effect of pterostilbene against cerebral ischemia/reperfusion injury via suppression of COX-2 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:770329.
- [17] KWAK J, KIM J H, JANG H N, et al. Erythropoietin ameliorates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via inflammasome suppression in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10):3453.
- [18] TANG C, CAI J, YIN X M, et al. Mitochondrial quality control in kidney injury and repair [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(5):299-318.
- [19] FU Z J, WANG Z Y, XU L, et al. HIF-1alpha-BNIP3-mediated mitophagy in tubular cells protects against renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Redox Biol*, 2020, 36:101671.
- [20] LIN Q, LI S, JIANG N, et al. Inhibiting NLRP3 inflammasome attenuates apoptosis in contrast-induced acute kidney injury through the upregulation of HIF1A and BNIP3-mediated mitophagy [J]. *Autophagy*, 2021, 17(10):2975-2990.
- [21] ZHANG L, DAI L, LI D. Mitophagy in neurological disorders [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):297.
- [22] WU X, ZHENG Y, LIU M, et al. BNIP3L/NIX degradation leads to mitophagy deficiency in ischemic brains [J]. *Autophagy*, 2021, 17(8):1934-1946.
- [23] FU Z J, WANG Z Y, XU L, et al. HIF-1alpha-BNIP3-mediated mitophagy in tubular cells protects against renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Redox Biol*, 2020, 36:101671.
- [24] DAGAR N, KALE A, STEIGER S, et al. Receptor-mediated mitophagy: an emerging therapeutic target in acute kidney injury [J]. *Mitochondrion*, 2022, 66:82-91.
- [25] SHEN L, GAN Q, YANG Y, et al. Mitophagy in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:687246.

(收稿日期:2023-02-28 修回日期:2023-07-17)

(编辑:张芑捷)