

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2018)26-03-0232-05

白藜芦醇通过 SIRT1/NOX-p47 信号通路抑制高糖诱导的大鼠胸主动脉平滑肌细胞增殖

吴艳宁^{1,2}, 赵占胜¹, 王婷¹, 张甜甜³, 底孟林⁴, 金玉怀⁵

(1.河北医科大学第二医院内分泌科,2.河北医科大学第二医院体检中心,河北省石家庄市 050000;
3.山东省寿光市人民医院内分泌科,山东省寿光市 262700;4.华北理工大学临床医学系,
河北省唐山市 063009;5.河北医科大学病原生物学教研室,河北省石家庄市 050017)

[关键词] 白藜芦醇; 高浓度葡萄糖; SIRT1; NADPH 氧化酶-p47; 细胞增殖; 血管平滑肌细胞

[摘要] 目的 研究白藜芦醇(Res)对高浓度葡萄糖孵育下的血管平滑肌细胞(VSMC)SIRT1及NADPH氧化酶-p47(NOX-p47)蛋白表达的影响,探究白藜芦醇对高糖诱导的血管平滑肌细胞增殖抑制作用的机制。方法 以大鼠胸主动脉平滑肌细胞株A7r5为研究对象,采用MTT法检测细胞增殖活性;流式细胞术检测VSMC细胞周期进程;采用Western blot技术检测SIRT1、NOX-p47蛋白的表达。结果 高浓度葡萄糖(25 mmol/L)培养可明显促进VSMC增殖,诱导G0/G1期细胞向S期转化,明显增加NOX-p47蛋白表达,减少SIRT1蛋白表达;白藜芦醇(25、50、100 μmol/L)以浓度依赖形式抑制高糖孵育下VSMC增殖活性,阻止其由G0/G1期向S期转变,降低VSMC NOX-p47表达,增加SIRT1蛋白表达。结论 白藜芦醇可能通过SIRT1/NOX-p47蛋白信号通路干预高糖诱导的VSMC增殖,对2型糖尿病的大血管病变起到防治作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Resveratrol inhibits high glucose-induced rat thoracic aorta smooth muscle cells proliferation by activating SIRT1/NOX-p47 signaling pathways

WU Yan-Ning, ZHAO Zhan-Sheng, WANG Ting, ZHANG Tian-Tian, DIMENG Lin-Qian, JIN Yu-Huai

(Department of Endocrinology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[KEY WORDS] Resveratrol; High glucose; SIRT1; NADPH oxidase-p47 protein; Cell proliferation; Vascular smooth muscle cells

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of resveratrol (Res) on SIRT1 and NADPH oxidase-p47 protein (NOX-p47) expressions, and mechanisms of Res inhibiting rat thoracic aorta smooth muscle cells proliferation induced by high glucose. **Methods** Vascular smooth muscle cell (VSMC) lines A7r5 were used. VSMC proliferation was evaluated by MTT assay and cell counting. The cell cycle was examined by flow cytometry. The SIRT1 and NOX-p47 protein expressions were also evaluated by Western blot. **Results** High glucose increased cell proliferation in rat VSMC, induced cell transition from the G0/G1 phase to the S phase, increased NOX-p47 protein expression and decreased SIRT1 expression. Res (25, 50, 100 μmol/L) significantly inhibited transition of cultured VSMC from G0/G1 phase to the S phases in a concentration-dependent manner, up-regulated SIRT1 expression and decreased expression of NOX-p47 protein induced by high glucose. **Conclusion** Under high glucose concentrations, Res significantly inhibited VSMC proliferation by arresting cell cycle by down-regulating the protein expression of NOX-p47 and up-regulating the SIRT1 protein expression, suggesting its protective role against type 2 diabetic macrovascular disease.

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种无法治愈的慢性疾病。以动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)

[收稿日期] 2017-05-18

[修回日期] 2017-07-09

[基金项目] 河北省科技计划项目(10246430D)

[作者简介] 吴艳宁, 硕士, 主治医师, 研究方向为糖尿病大血管并发症的发病机制, E-mail 为 527727168@qq.com。通讯作者赵占胜, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为维生素 D 与自身免疫性甲状腺疾病及糖尿病心血管疾病的发病机制, E-mail 为 zhshzhao@sina.com。

为病理基础的慢性大血管并发症成为 2 型糖尿病患者的主要死因。高糖、炎症因子等刺激下的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 活化、迁移至内膜下层并大量增殖,是 As 发生的关键环节之一。此外,高糖可促进血管内皮细胞活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 生成,其中 NADPH 氧化酶 (nicotinamide vadenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 是血管内皮细胞 ROS 的主要来源。白藜芦醇 (resveratrol, Res) 是一种存在于多种中草药和其他植物中的天然多酚类化合物。有研究表明,白藜芦醇可干预体外高糖培养的大鼠 VSMC 的异常增殖,其在一定程度上与沉默信息调节子 (SIRT1) 的表达相关,但白藜芦醇对 SIRT1 及其相关信号通路在抑制高糖诱导的血管平滑肌细胞增殖作用的机制尚不明确。本研究以高糖诱导的大鼠胸主动脉平滑肌细胞为研究对象,探讨白藜芦醇对 VSMC 增殖活性的影响及其潜在作用靶点 SIRT1 抑制细胞内 NOX-p47 蛋白生成通路的作用,为防治糖尿病及其并发症提供新的理论依据。

1 材料和方法

1.1 主要试剂与仪器

大鼠胸主动脉平滑肌细胞株 A7r5 细胞 (中科院上海细胞所);倒置显微镜 (Olympus, 日本);300/3000 型 CO₂ 培养箱 (Revco, 美国);双波光酶标比色计 (上海三科仪器有限公司);Epics-XL II 型流式细胞仪 (Beckman Coulter 公司, 美国);GDS 凝胶扫描系统 (Image 公司, 美国);高糖 DMEM 培养基、低糖 DMEM 培养基、胎牛血清 (GIBCO 公司);白藜芦醇、胰蛋白酶、二甲基亚砷 (DMSO)、噻唑蓝 (MTT) (Sigma 公司, 美国);考马斯亮蓝蛋白定量试剂盒 (北京天根公司);SIRT1、Sirtionl、Apocynin 兔抗鼠多抗及鼠单抗 actin 抗体和辣根过氧化物酶标记的二抗 (Santa Cruz 公司, 美国)。

1.2 细胞培养和计数

将细胞冻存管从液氮中取出,立即置于 37℃ 恒温水浴箱内,复温后将细胞悬液吸入 10 mL 离心管中,加入 5 mL DMEM 基础培养基,离心后加入 5 mL 含 10% 胎牛血清的完全 DMEM 培养基,用吸管吹打悬浮细胞,将细胞悬液移置细胞培养瓶中,放入 37℃、5%CO₂ 的培养箱中静置培养,48 h 后更换培养液,0.25% 胰蛋白酶液消化传代。取对数生长期细胞调整细胞数接种于培养瓶或 96 孔板中,分组实验。

1.3 实验分组

将细胞培养 48 h 后换含无血清的培养基培养 24 h,使细胞同步于 G0/G1 期。实验分 8 组:①对照组 (control 组):5.5 mmol/L 葡萄糖;②高糖培养组:25 mmol/L 葡萄糖;③高糖 + SIRT1 抑制剂组:25 mmol/L 葡萄糖 + 50 μmol/L Sirtionl;④高糖 + NOX 抑制剂组:25 mmol/L 葡萄糖 + 1 mmol/L Apocynin;⑤甘露醇对照组:5.5 mmol/L 葡萄糖 + 19.5 mmol/L 甘露醇;⑥高糖 + 低剂量 Res 组:25 mmol/L 葡萄糖 + 25 μmol/L 白藜芦醇;⑦高糖 + 中剂量 Res 组:25 mmol/L 葡萄糖 + 50 μmol/L 白藜芦醇;⑧高糖 + 高剂量 Res 组:25 mmol/L 葡萄糖 + 100 μmol/L 白藜芦醇。继续培养 24 h。

1.4 MTT 法检测细胞增殖活性

取对数生长期的平滑肌细胞,用 0.25% 胰酶消化后,按 1×10^7 cells/L,以每孔 200 μL 接种于 96 孔板,置于 37℃、5%CO₂ 孵箱孵育 48 h,换无血清培养基继续培养 24 h,按预先的实验设计分组更换培养液,孵育 24 h 后每孔内加入 20 μL MTT (5 g/L) 溶液,孵育 4 h,吸尽各孔内溶液,加入 DMSO 150 μL,充分振荡 10 min,使结晶完全溶解,在酶联免疫仪上选用 490 nm 波长测定每孔吸光度值 (A₄₉₀ 值)。每组设 3 个重复孔,取平均值,实验重复 6 次。

1.5 流式细胞仪检测细胞周期分布

取生长状态良好的平滑肌细胞,以 2×10^8 /L 的密度接种于 50 mL 培养瓶中,按预先的实验设计分组更换培养液,孵育 24 h 后用 0.25% 胰酶消化收集细胞 (每组细胞计数 $> 1 \times 10^6$ 个),1000 r/min 离心 5 min, PBS 洗涤并制成单细胞悬液,重复 2 次,4℃ 预冷乙醇 (终浓度为 70%) 固定细胞,4℃ 冰箱保存。1000 r/min 离心 5 min 弃固定液,冷 PBS 再洗 2 次,取细胞 1×10^9 /L 0.1 mL 加入碘化丙啶 (PI) 染液 1 mL,4℃ 避光孵育 30 min,以 500 目铜网过滤,使样品成为合格的单细胞悬液,上流式细胞仪检测细胞周期分布。

1.6 Western blot 法检测 SIRT1、NOX-p47 蛋白表达

提取细胞总蛋白,考马斯亮兰定量。取 200 μg 胞浆蛋白,经 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,100 V 稳压转膜 1.5~2.5 h。转膜完毕,丽春红染色,鉴定转膜效果。5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h。分别加入以 TBS 溶液稀释的 SIRT1、NOX-p47 (1:1000)、β-actin (1:3000) 的一抗,4℃ 孵育过夜。加入 1:1000 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG,37℃ 孵育 1 h。TBS 溶液漂洗 10 min × 3,暗室中进行化学发

光,胶片曝光显影后分析结果。将显色条带扫描至计算机中,用 Scion-Image 软件对结果进行半定量分析,用任意单位 AU (Darea Ddensity) 表示凝胶谱带的面积×荧光强度值。同时检测 β -actin 的表达做为参照。以目的蛋白与 β -actin 的灰度比值表示蛋白表达水平。

1.7 统计学处理

数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 SPSS 16.0 统计分析软件进行统计学分析。对每组数据进行方差齐性检验和正态性检验,如果资料符合正态分布且方差齐,进行单因素方差分析(ANOVA),如果资料不符合正态分布及方差齐用秩和检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VSMC 增殖活性

高糖可显著诱导 VSMC 增殖($P<0.05$),而甘露醇对照组细胞的增殖活性无明显变化;白藜芦醇(25、50、100 $\mu\text{mol/L}$)可显著抑制高糖诱导的 VSMC 增殖($P<0.05$),并呈浓度依赖性(图 1)。

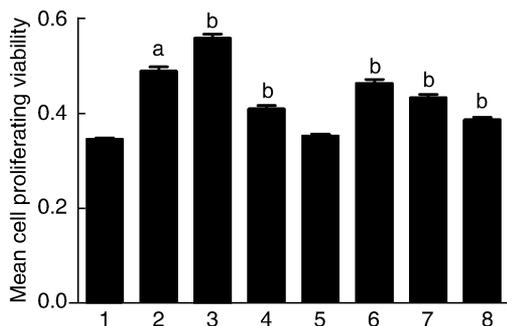


图 1. 白藜芦醇对高糖诱导的血管平滑肌细胞增殖活性的影响($\bar{x}\pm s, n=8$) 1 为对照组,2 为高糖培养组,3 为高糖+SIRT1 抑制剂组,4 为高糖+NOX 抑制剂组,5 为甘露醇对照组,6 为高糖+低剂量 Res 组,7 为高糖+中剂量 Res 组,8 为高糖+高剂量 Res 组。a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与高糖培养组比较。

Figure 1. Effects of resveratrol on VSMC proliferating viability induced by high glucose($\bar{x}\pm s, n=8$)

2.2 白藜芦醇对 VSMC 中 NOX-p47 和 SIRT1 蛋白表达的影响

Western blot 检测结果表明,高糖能使 NOX-p47 蛋白表达明显增加,SIRT1 蛋白表达减少($P<0.05$);用 NADPH 氧化酶抑制剂 Apocynin 预处理后,NADPH 氧化酶受到抑制,NOX-p47 蛋白表达减少,SIRT1 蛋白表达增加($P<0.05$);用 SIRT1 抑制剂

Sirtionl 预处理后,SIRT1 受到抑制,SIRT1 蛋白表达减少,NOX-p47 蛋白表达增加;而甘露醇对照组无明显改变;白藜芦醇(25、50、100 $\mu\text{mol/L}$)能显著降低高糖环境下 NOX-p47 蛋白的表达,增加 SIRT1 蛋白的表达,并呈浓度依赖性($P<0.05$;图 2)。

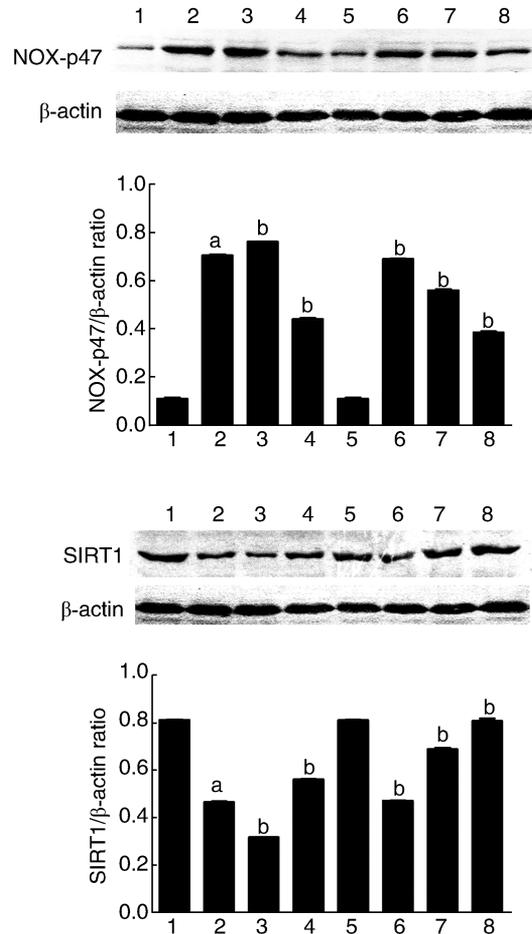


图 2. 白藜芦醇对高糖诱导的 VSMC 中 NOX-p47 和 SIRT1 蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s, n=3$) 1 为对照组,2 为高糖培养组,3 为高糖+SIRT1 抑制剂组,4 为高糖+NOX 抑制剂组,5 为甘露醇对照组,6 为高糖+低剂量 Res 组,7 为高糖+中剂量 Res 组,8 为高糖+高剂量 Res 组。a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与高糖培养组比较。

Figure 2. Effects of resveratrol on NOX-p47 and SIRT1 protein expressions in VSMC induced by high glucose($\bar{x}\pm s, n=3$)

2.3 流式细胞仪检测细胞周期时相分布情况

高糖(25 mmol/L)能够显著减少 G0/G1 期细胞百分比($P<0.05$),处于 S 期细胞百分数增加($P<0.05$),细胞周期进程在甘露醇对照组无明显改变;白藜芦醇(25、50、100 $\mu\text{mol/L}$)能够显著抑制高糖诱导下的 G0/G1 期细胞向 S 期转化,G0/G1 期细胞数目明显增多,S 期细胞数目明显减少($P<$

0.05;图 3)。

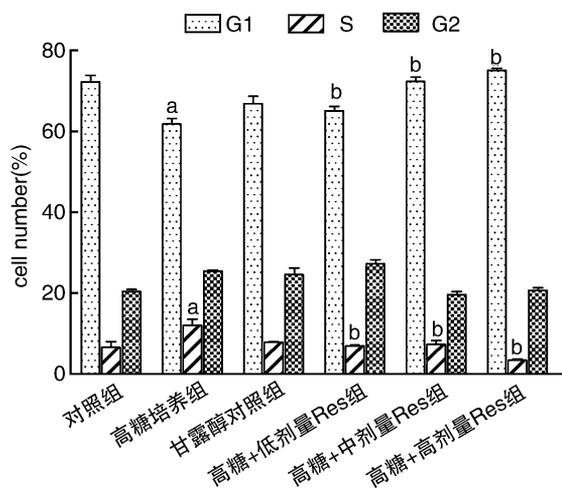


图 3. 白藜芦醇对高糖诱导的 VSMC 细胞周期的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$) a 为 $P<0.05$, 与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与高糖培养组比较。

Figure 3. Effects of resveratrol on cell cycle of VSMC induced by high glucose ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3 讨论

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种复杂的慢性代谢性疾病,长期的代谢紊乱可导致大血管、微血管、神经等慢性并发症,其中大血管病变是糖尿病患者死亡的主要原因,其共同的病理改变是 As。VSMC 的异常增殖是糖尿病大血管病变的主要病理学基础之一^[1]。研究表明,VSMC 受到刺激后会由收缩型向合成型发生表型转换。血管平滑肌的异常增殖可能与 NADPH 氧化酶的激活有关。研究表明,ROS 产生过多是 As 发生的危险因素之一。ROS 来源有多种,如线粒体的环氧合酶、血红素加氧酶、黄嘌呤氧化酶、NADPH 氧化酶等^[2]。其中 NADPH 氧化酶可促进 VSMC 由不可迁移的静止状态转化为可迁移的活化状态,从而使 VSMC 发生迁移。高浓度的葡萄糖不仅能促进大鼠 VSMC 增殖,还可抑制无血清诱导的大鼠 VSMC 凋亡^[3]。我们以往的研究也得到了类似结果^[4]。

除了高糖的直接刺激作用,高糖激活的 PI3K/Akt 通路^[5]、Ras/Raf/MEK/MAPK^[6]、SIRT1/NADPH 氧化酶/ROS 信号途径^[7]均可介导 ROS 生成,引起 VSMC 异常增殖。ROS 大多来源于 NADPH 氧化酶,而 p47 亚基在 NADPH 氧化酶的激活中起重要作用。研究发现,阻断 p47phox 的活化可抑制高糖诱导的 VSMC 迁移,证实 p47 亚基可能在糖尿病 As 发生机

制中占有重要地位^[8]。

白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物,具有广泛的药理作用。白藜芦醇是 SIRT1 的体外天然激活剂,其抗氧化作用可能是通过激活 SIRT1 实现的^[9]。SIRT1 能够与 NADPH 氧化酶相互作用,从而下调 NOX-p47 蛋白的表达,抑制 VSMC 增殖,对抗 As 的发生与发展^[10]。我们既往的研究^[4]和本次系列研究结果同样证实了白藜芦醇具有抑制高糖诱导下 VSMC 增殖的效应。这种抑制效应可能是通过 p38MAPK 和 NF- κ B 信号通路实现的^[11];然而目前国内外尚无 SIRT1 以及 NOX-p47 在高糖诱导的 VSMC 增殖中的作用及白藜芦醇对其可能的干预机制的相关报道。

我们的进一步研究发现,伴随增殖活性的增加,高糖诱导的 VSMC 还表现为对 NOX-p47 蛋白表达的增加和 SIRT1 表达的减少,且这种效应可因白藜芦醇干预被减弱,应用 NADPH 氧化酶抑制剂 Apocynin 也可达到近似的结果。而应用 SIRT1 特异性抑制剂 Sirtinol 则使高糖诱导下的 VSMC 中 NOX-p47 表达进一步增加。据此,我们推测 SIRT1 可能是 NOX-p47 蛋白的上游调控因子,白藜芦醇可能通过 SIRT1 抑制 NOX-p47 蛋白的表达,减少 ROS 的产生而对抗血管增殖的发生,这对从另一个角度理解白藜芦醇抑制高糖环境下血管增殖可能的机制具有重要意义。

此外,本研究还发现白藜芦醇对高糖环境下 VSMC SIRT1 的激活作用,相应地表现为细胞周期的改变,如 G0/G1 期细胞比例明显升高,S 期细胞明显降低,进而抑制了高糖诱导的 VSMC 增殖。在高浓度葡萄糖 (25.0 mmol/L) 诱导下的 VSMC 加入 NADPH 氧化酶抑制剂 (Apocynin) 后细胞增殖能力降低,加入 SIRT1 抑制剂 (Sirtinol) 后细胞增殖能力表现出增强趋势。随着研究的深入,新的特异性 NADPH 氧化酶抑制剂和抗氧化物质可能为 As 的治疗带来新的前景。

总之,在本实验中,白藜芦醇剂量依赖性地抑制高糖环境下 VSMC 的增殖,G0/G1 期向 S 期转化减少,G0/G1 期细胞数目显著增多,NOX-p47 蛋白表达显著减少,SIRT1 蛋白表达增加明显,提示白藜芦醇可能通过激活高糖诱导的 VSMC 内 SIRT1/NADPH 氧化酶/ROS 信号通路,下调 NOX-p47 蛋白的表达而抑制细胞增殖,进而对糖尿病大血管病变起到防治的作用。SIRT1/NOX-p47 通路在白藜芦醇调控高糖诱导的 VSMC 异常增殖过程中的地位及确切机制还需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Li H, Peng W, Zhuang J, et al. Vaspin attenuates high glucose-induced vascular smooth muscle cells proliferation and chemokinesis by inhibiting the MAPK, PI3K/Akt, and NF- κ B signaling pathways [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(1): 61-68.
- [2] Shen GX. Oxidative stress and diabetic cardiovascular disorders: roles of mitochondria and NADPH oxidase [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(3): 241-248.
- [3] Casella S, Bielli A, Mauriello A, et al. Molecular pathways regulating macrovascular pathology and vascular smooth muscle cells phenotype in type 2 diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 24 353-368.
- [4] 赵占胜, 王 绵, 梁江燕, 等. 罗格列酮对高糖诱导大鼠血管平滑肌细胞炎症和增殖的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(10): 1 371-374.
- [5] Chien Ming-wei, Chien Chin-sung, Hsiao Li-Der, et al. OxLDL induces mitogen-activated protein kinase activation mediated via PI3-kinase/Akt in vascular smooth muscle cells [J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(9): 1 667-675.
- [6] Yang Chuen-mao, Chien Chin-sung, Hsiao Li-Der, et al. Mitogenic effect of oxidized low-density lipoprotein on vascular smooth muscle cells mediated by activation of Ras/Raf/MEK/MAPK pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 132(7): 1 531-541.
- [7] Zhu LH, Wang L, Wang D, et al. Purrarin attenuates high-glucose-and diabetes-induced vascular smooth muscle cell proliferation by blocking PKC β 2/Rac1-dependent signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(4): 471-482.
- [8] Teshima Y, Takahashi N, Nishio S, et al. Production of reactive oxygen species in the diabetic heart. Roles of mitochondria and NADPH oxidase [J]. *Circ J*, 2014, 78(2): 300-306
- [9] Kuno A, Tanno M, Horio Y. The effects of resveratrol and SIRT1 activation on dystrophic cardiomyopathy [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1348(1): 46-54.
- [10] Zhang MJ, Zhou Y, Chen L, et al. SIRT1 improves VSMC functions in atherosclerosis [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2016, 121(1): 11-15.
- [11] Guo R, Li W, Liu B, et al. Resveratrol protects vascular smooth muscle cells against high glucose-induced oxidative stress and cell proliferation in vitro [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2014, 27(1): 82-92.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 231 页)

- [10] Xie Y, Li Y, Cai X, et al. Interleukin-37 suppresses ICAM-1 expression in parallel with NF-kappaB down-regulation following TLR2 activation of human coronary artery endothelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 26-30.
- [11] Li J, Jin C, Cleveland JC Jr, et al. Enhanced inflammatory responses to Toll-like receptor 2/4 stimulation in type 1 diabetic coronary artery endothelial cells: The effect of insulin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9(1): 90.
- [12] Taleb S. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(12): 708-715.
- [13] 姜 华, 姜玉姬. 阿托伐他汀对脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞 Toll 样受体 4 及炎症因子表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(1): 37-41.
- [14] Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al. IL-37: A new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2011, 22(3): 127-147.
- [15] Dinarello CA, Bufler P. Interleukin-37 [J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(6): 466-468.
- [16] Bulau AM, Nold MF, Li S, et al. Role of caspase-1 in nuclear translocation of IL-37, release of the cytokine, and IL-37 inhibition of innate immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(7): 2 650-655.
- [17] Li S, Neff CP, Barber K, et al. Extracellular forms of IL-37 inhibit innate inflammation in vitro and in vivo but require the IL-1 family decoy receptor IL-1R8 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(8): 2 497-502.
- [18] Molgora M, Barajon I, Mantovani A, et al. Regulatory role of IL-1R8 in immunity and disease [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 149.
- [19] Sharma S, Kulk N, Nold MF, et al. The IL-1 family member 7b translocates to the nucleus and down-regulates proinflammatory cytokines [J]. *J Immunol*, 2008, 180(8): 5 477-482.
- [20] Li J, Zhai Y, Ao L, et al. Interleukin-37 suppresses the inflammatory response to protect cardiac function in old endotoxemic mice [J]. *Cytokine*, 2017, 95(9): 55-63.
- (此文编辑 曾学清)