

七氟醚预处理对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠海马血管紧张素Ⅱ-2受体及炎症的影响*

秦起^{1,2**}, 李芮¹, 曾庆繁^{1***}

(1. 贵州医科大学 麻醉学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 十堰市太和医院 麻醉科, 湖北 十堰 442000)

[摘要] 目的: 观察七氟醚预处理对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠海马血管紧张素Ⅱ-2受体(AT₂R)及炎症的影响。方法: 健康雄性SD大鼠80只, 随机均分成对照组(Sham组)、脑缺血再灌注组(IR组)、七氟醚+脑缺血再灌注组(SP组)、AT₂R拮抗剂+七氟醚+脑缺血再灌注组(SPD组)及AT₂R拮抗剂+脑缺血再灌注组(PD组), 再灌注24 h后行神经功能缺陷评分, TTC染色并检测海马组织AT₂R、TNF-α及IL-1β含量。结果: 与Sham组比较, IR组、SP组、SPD组及PD组大鼠神经功能缺陷评分及脑梗死体积升高, AT₂R、TNF-α及IL-1β含量升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与IR组比较, SP组大鼠神经功能缺陷评分及脑梗死体积降低, AT₂R明显上调, TNF-α、IL-1β含量降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与SP组比较, SPD组大鼠神经功能缺陷评分、脑梗死体积和TNF-α、IL-1β含量升高, AT₂R表达降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 七氟醚预处理对局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用可能与激活海马AT₂R、减轻海马组织炎症有关。

[关键词] 七氟醚; 脑缺血预处理; 再灌注损伤; 血管紧张素Ⅱ-2受体

[中图分类号] R614.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)09-1024-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.09.007

Effects of Sevoflurane Pretreatment on Angiotensin II Receptor and Inflammation in Hippocampus of Rats with Focal Cerebral Ischemia-reperfusion Injury

QIN Qi^{1,2}, LI Rui¹, ZENG Qingfan¹

(1. College of Anesthesiology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Anesthesiology, Shiyan Taihe Hospital, Shiyan 442000, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of sevoflurane pretreatment on angiotensin II receptor and inflammation in hippocampus of rats with focal cerebral ischemia-reperfusion injury. **Methods:** Eighty healthy male SD rats were randomly divided into control group (Sham group), cerebral ischemia-reperfusion group (IR group), sevoflurane cerebral ischemia-reperfusion group (SP group), AT₂R antagonist sevofluranecerebral ischemia-reperfusion group (SPD group) and AT₂R antagonist cerebral ischemia-reperfusion group (PD group). Neurological deficit score, TTC staining and IL-1β content in hippocampal tissue were measured 24 hours after reperfusion. **Results:** In comparison with that sham group, the neurological deficit score and the volume of cerebral infarction in the IR, the SP, the SPD and the PD group were increased. The contents of AT₂R, TNF-α and IL-1β increased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with IR group, the score of neurological deficit and the volume of cerebral infarction in SP group were decreased, and AT₂R was significantly

*[基金项目] 贵州省科技厅基金项目(TN2014-75)

** 贵州医科大学2016级硕士研究生

*** 通信作者 E-mail: 445483296@qq.com

网络出版时间: 2019-09-16 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190916.2137.007.html>

up-regulated. The content of TNF- α , IL-1 β was decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with SP group, the neurological deficit score, cerebral infarction volume and the content of TNF- α and IL-1 β in SPD group were increased. The expression of AT₂R decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The protective effect of sevoflurane pretreatment on focal cerebral ischemia-reperfusion injury is related to the activation of hippocampal AT₂R, to reduce inflammation in hippocampal tissue.

[**Key words**] sevoflurane; cerebral ischemic pretreatment; reperfusion injury; angiotensin II-2 receptor

脑缺血再灌注损伤是脑组织在缺血一定时间的基础上恢复血流后损伤加重、甚至发生不可逆性损伤的现象,近年来对其损伤机制及药物保护的研究已取得进展^[1-3]。七氟醚是临床常用的吸入麻醉药,研究表明七氟醚预处理可以明显减轻脑缺血再灌注损伤,但是具体机制尚不清楚^[4-6]。文献报道脑内分布有血管紧张素 II-2 受体 (Angiotensin II-2 Receptor, AT₂R), AT₂R 激活后可以通过改善血液灌注、抗炎、神经恢复及再生等过程来保护脑组织^[7-8]。本研究拟探讨七氟醚预处理对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的脑保护作用是否与激活脑 AT₂R 及抗炎作用有关,报告如下。

1 材料与方法

1.1 试验材料

七氟醚(批号 79111,美国艾伯维公司), AT₂R 拮抗剂 PD123319(美国 MCE 公司), 线栓(北京西浓科技有限公司), TTC(美国 Sigma 公司), AT₂R 抗体(美国 abcam 公司), GAPDH 单克隆抗体(美国 Proteintech 公司), 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 抗体(美国 Proteintech 公司), TNF- α 和 IL-1 β ELISA 试剂盒(上海欣博盛科技有限公司), BCA 蛋白测定试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)。麻醉呼吸机及麻醉气体监测仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。

1.2 动物分组与处理

8 ~ 10 周龄、体质量 260 ~ 280 g 的健康雄性 SD 大鼠 80 只,由贵州医科大学实验动物中心提供[许可证号 SCXK(黔)2018-001],随机均分成假手术组(Sham 组)、脑缺血再灌注损伤组(IR 组)、七氟醚 + 脑缺血再灌注损伤组(SP 组)、AT₂R 拮抗剂 + 七氟醚 + 脑缺血再灌注损伤组(SPD 组)及 AT₂R 拮抗剂 + 脑缺血再灌注损伤组(PD 组)。5 组大鼠给予 2.5% 七氟醚和 2 L/min 的氧气吸入麻醉 1 h、连续 5 d, SPD 组和 PD 组同时分别注射腹

腔注射 AT₂R 阻断剂 1 mL (1 mg/kg)、5 d,其余 3 组大鼠腹腔注射等体积生理盐水;最后一天(第 5 天)麻醉和给药后 24 h, IR 组、SP 组、SPD 组及 PD 组大鼠制作脑缺血再灌注损伤模型, Sham 组大鼠只分离颈总动脉不结扎。

1.3 七氟醚预处理

将需要麻醉的 SP 组、SPD 组大鼠置于透明的密闭塑料麻醉箱(50 cm \times 30 cm \times 30 cm),箱底铺一层钠石灰,将取暖器置于箱旁 60 cm,维持鼠肛温 36 ~ 37 $^{\circ}\text{C}$ 。进气口吸入 2.5% 的七氟醚和 2 L/min 的氧气 1 h/d、连续 5 d。出气口接麻醉气体监测仪和废气回收罐,检测七氟醚、CO₂ 及 O₂ 浓度,其它组在相应时间只吸入 2 L/min 的氧气,直至麻醉结束。麻醉过程中保持自主呼吸,密切观察监护仪及鼠皮肤颜色和呼吸幅度,麻醉结束后待大鼠自然清醒后放回鼠笼中。

1.4 脑缺血再灌注损伤模型制备

参照 Longa 等^[9-10]改良的使用线栓阻塞大脑中动脉的方法建立大鼠脑缺血再灌注损伤模型。10% 的水合氯醛(350 mg/kg)腹腔注射麻醉后将大鼠仰卧固定、消毒,右侧颈部旁正中纵行切口,依次分离出颈总动脉、颈内动脉及颈外动脉,缝线结扎颈外动脉和颈总动脉,动脉夹临时夹闭颈内动脉的远心端后,离颈外动脉与颈内动脉分叉处 5 mm 处作一切口,从切口处向颈内动脉插入线栓,轻微的突破感为止(18 mm 左右),线栓固定后缝合伤口,实施大脑中动脉阻塞导致脑缺血,2 h 后稍微向外拔出线栓实施再灌注。

1.5 观察指标

1.5.1 神经功能缺损评分(NDS 评分) 参照 Longa 神经评分法,在局灶性脑缺血-再灌注 24 h 后,对实验大鼠进行神经行为学测试评分。NDS 评分标准如下:无神经功能缺损计 0 分,轻度神经功能缺损(不能完全伸展对侧前肢)计 1 分,中度神经功能缺损(向对侧转圈)计 2 分,重度神经功能缺损(向对侧倾倒)计 3 分,不能自发行走,意识

水平降低计4分。

1.5.2 脑梗死体积测定 大鼠再灌注24 h后,各组随机选取5只。水合氯醛麻醉后迅速处死断头冰上取脑,置于-20℃冰箱20 min后切除额极与枕极,沿冠状面均匀切5片,置于2%的TTC染色液中,37℃温箱避光孵育30 min,中间每隔5 min轻轻翻动脑片,使其均匀着色,4%多聚甲醛4℃冰箱固定24 h。数码相机拍照照片输入Image-ProPlus6.0图像分析软件测梗死体积,各脑片梗死体积之和乘以厚度(2 mm)即为梗死体积,以梗死体积占全脑体积百分比反映脑梗死体积。

1.5.3 AT₂R蛋白含量测定 再灌注24 h后,水合氯醛麻醉后迅速断头处死冰上剥离海马组织,从海马组织中提取蛋白质,BCA法测蛋白浓度后,用PBS调整蛋白样品浓度与上样缓冲液等体积混合,100℃煮沸10 min,冷却后用10%聚丙烯酰胺凝胶电泳对蛋白质进行分离,并将分离后的蛋白质转移到PVDF膜,5%脱脂牛奶封闭1 h。加入AT₂R(1:2 000)和GAPDH(1:5 000)抗体,4℃孵育过夜。TBST清洗膜后加入二抗(1:5 000)进行孵育。ECL显色后图片输入Image-ProPlus6.0图像分析软件。采用AT₂R与内参GAPDH的灰度值的比值来反映AT₂R含量。

1.5.4 海马组织炎症因子TNF-α、IL-1β的含量测定 从-80℃冰箱取出新鲜海马组织标本,剪碎后加适量PBS(100 mg蛋白加PBS 1 mL),超声破碎仪破碎组织后制成匀浆,12 000 r/min离心10 min后取上清,BCA方法测定蛋白浓度。用ELISA试剂盒测定大鼠海马TNF-α和IL-1β含量,严格按照试剂盒说明书操作,酶标仪测定标准品和样品的吸光度值。根据标准品的浓度和吸光度值绘制标准曲线,计算样品中TNF-α、IL-1β的浓度,根据稀释倍数和组织的总蛋白浓度计算海马TNF-α、IL-1β的含量。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用LSD法,等级资料的比较采用K-W秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NDS评分

与Sham组比较,IR组、SP组、SPD组及PD组

NDS评分明显升高,SP组NDS评分明显低于IR组,SPD组NDS评分明显高于SP组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 5组大鼠NDS评分($n = 16$)

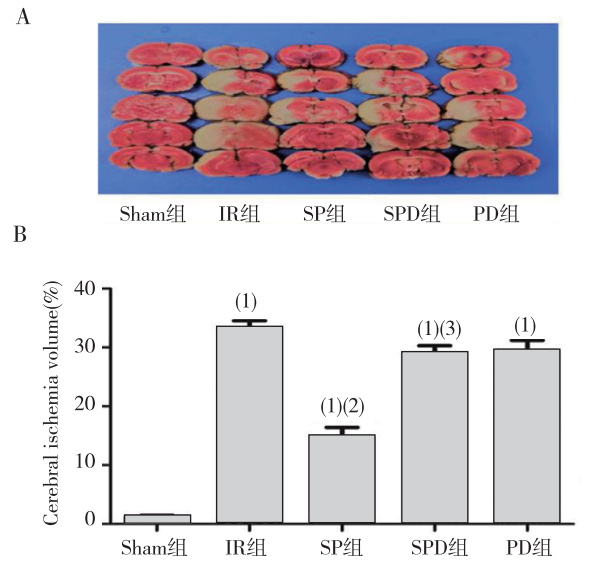
Tab.1 NDS score of rats in 5 groups

组别	0	1	2	3	4
Sham组	16	0	0	0	0
IR组	0 ⁽¹⁾	0 ⁽¹⁾	7 ⁽¹⁾	9 ⁽¹⁾	0 ⁽¹⁾
SP组	0 ⁽¹⁾⁽²⁾	10 ⁽¹⁾⁽²⁾	5 ⁽¹⁾⁽²⁾	1 ⁽¹⁾⁽²⁾	0 ⁽¹⁾⁽²⁾
SPD组	0 ⁽¹⁾⁽³⁾	3 ⁽¹⁾⁽³⁾	2 ⁽¹⁾⁽³⁾	11 ⁽¹⁾⁽³⁾	0 ⁽¹⁾⁽³⁾
PD组	0 ⁽¹⁾	1 ⁽¹⁾	4 ⁽¹⁾	11 ⁽¹⁾	0 ⁽¹⁾

注:⁽¹⁾与Sham组比较, $P < 0.05$;⁽²⁾与IR组比较, $P < 0.05$;⁽³⁾与SP组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 脑梗死体积

与Sham组比较,IR组、SP组、SPD组及PD组脑梗死体积明显升高,SP组脑梗死体积明显低于IR组,SPD组脑梗死体积明显高于SP组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1。

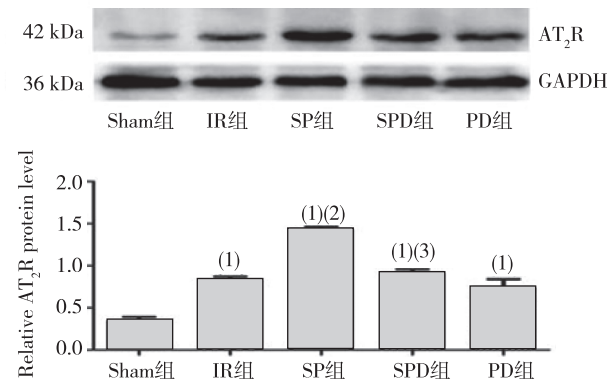


注:A为TTC染色,B为脑梗死体积比较的直条图;
⁽¹⁾与Sham组比较, $P < 0.05$;⁽²⁾与IR组比较, $P < 0.05$;⁽³⁾与SP组比较, $P < 0.05$ 。

图1 5组大鼠缺血再灌注24 h后脑梗死面积
Fig.1 Cerebral infarction area after 24 hours of ischemia-reperfusion in 5 groups of rats

2.3 AT₂R蛋白含量

与Sham组比较,IR组、SP组、SPD组及PD组AT₂R蛋白含量明显上调,SP组AT₂R蛋白含量明显高于IR组,SPD组AT₂R蛋白含量明显低于SP组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图2。



注：⁽¹⁾与 Sham 组比较, $P < 0.05$;⁽²⁾与 IR 组比较, $P < 0.05$;
⁽³⁾与 SP 组比较, $P < 0.05$ 。

图2 5组大鼠脑缺血侧海马AT₂R相对表达量
Fig.2 Relative expression of AT₂R in hippocampus of rats with cerebral ischemia in 5 groups

2.4 TNF-α、IL-1β 含量

与 Sham 组比较,IR 组、SP 组、SPD 组及 PD 组海马 TNF-α、IL-1β 含量明显上调;与 IR 组比较,SP 组海马 TNF-α、IL-1β 含量明显降低;与 SP 组比较,SPD 组海马 TNF-α、IL-1β 含量明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表2 5组大鼠 TNF-α、IL-1β 含量($\bar{x} \pm s$,ng/g)
Tab.2 TNF-α, IL-1 β content in 5 groups of rats

组别	TNF-α	IL-1β
Sham 组	53.13 ± 5.65	144.47 ± 9.09
IR 组	372.38 ± 17.99 ⁽¹⁾	278.55 ± 19.71 ⁽¹⁾
SP 组	270.90 ± 16.21 ⁽¹⁾⁽²⁾	214.36 ± 11.02 ⁽¹⁾⁽²⁾
SPD 组	328.45 ± 35.59 ⁽¹⁾⁽³⁾	260.65 ± 10.71 ⁽¹⁾⁽³⁾
PD 组	320.03 ± 29.22 ⁽¹⁾	250.75 ± 13.20 ⁽¹⁾

注：⁽¹⁾与 Sham 组比较, $P < 0.05$;⁽²⁾与 IR 组比较, $P < 0.05$;
⁽³⁾与 SP 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

AT₂R 是一个由 363 个氨基酸编码组成的 7 次跨膜蛋白,研究表明脑内 AT₂R 受体激活可以通过激活 BDNF、PPAR-γ 等多通路,促进脑部神经细胞分化、神经轴突生长、减轻氧化应激反应、神经炎症、增加脑血流量、抗细胞凋亡作用,是神经系统内源性保护通路之一^[11]。在未成熟的大脑,AT₂R 表达丰富且分布广泛,主要集中在与运动、感觉、学习相关的中枢区域及边缘系统的某些结构如海马等,在成年大鼠中,这些部位的 AT₂R 显著减少维持较

低水平,但在脑缺血性损伤后 AT₂R 表达量上调^[12]。文献报道在大脑中动脉阻塞后,AT₂R 基因敲除大鼠缺血性脑损伤较野生型(Agt2 +)更严重^[13]。进一步研究发现,在脑缺血再灌注损伤 24 h 后 AT₂R 才缓慢升高,7 d 后达到高峰;给予 AT₂R 激动剂激活 AT₂R 后,大鼠脑梗死面积减小,神经行为障碍明显得到改善^[7]。在本试验中,缺血再灌注 24 h 后,与 Sham 组比较,各组 AT₂R 表达量增加,这与上述成年大鼠 AT₂R 显著减少维持较低水平,脑缺血性损伤后 AT₂R 表达量缓慢上调的研究结论一致;而经过七氟醚预处理后的 SP 组 AT₂R 蛋白表达量明显增加,使用了 AT₂R 拮抗剂的 SPD 组 AT₂R 蛋白表达量明显下降,说明在缺血-再灌注损伤中,七氟醚预处理提前激活了脑血管紧张素 AT₂R 的表达。推测 PD 组可能是由于成年大鼠 AT₂R 蛋白维持较低水平以及在缺血-再灌注损伤前腹腔注射 1mg/kg 的 AT₂R 拮抗剂 PD123319 剂量偏少的缘故,AT₂R 蛋白表达量与 IR 组、SPD 组相比无明显差异。

本研究采用线栓栓塞大脑中动脉制作大鼠脑局灶性脑缺血-再灌注模型,采用缺血 2 h,再灌注 24 h 来模拟临床上常见的大脑缺血再灌注损伤,通过神经功能缺陷评分和脑梗死体积百分比两方面来判断各组脑缺血再灌注损伤的结果。试验结果显示,与 Sham 组比较,IR 组神经功能评分与脑梗死体积明显升高,说明缺血再灌注损伤模型建立成功。文献报道每天吸入 2.5% 七氟醚 1 h、连续 5 d,可明显减轻大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤,产生脑保护作用^[14]。本试验也采用该方案,研究显示 SP 组的脑梗死百分比、神经功能缺陷评分比 IR 组明显降低。说明本试验中采用的七氟醚预处理方案对缺血再灌注损伤起到保护作用。

一些研究证实免疫、炎症反应与缺血性损伤有关,在缺血再灌注损伤后脑组织和血浆中 TNF-α、IL-1β 等细胞因子发生改变^[15-17]。在本实验中除 Sham 组外,各组大鼠脑缺血再灌注 24 h 后海马 TNF-α、IL-1β 明显升高,说明炎症反应在脑缺血再灌注损伤中确实起着重要作用;与 SP 组相比,IR 组、SPD 及 PD 组 TNF-α、IL-1β 增加,脑损伤加重,这也说明了七氟醚预处理通过减轻脑缺血再灌注损伤的炎症反应,产生了保护作用^[18]。文献报道在大脑中动脉阻塞后,给入 AT₂R 激动剂 C21,促炎细胞因子 TNF-α、IL-1β 等表达明显降低^[19]。在本实验中,与使用了 AT₂R 阻断剂的 SPD 组相比,

七氟醚预处理后的 SP 组 AT_2R 明显增加,炎症因子 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 却降低,说明七氟醚预处理激活了 AT_2R 蛋白,降低了脑的炎症反应。

综上所述,七氟醚预处理减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的机制可能与提前上调脑血管紧张素 AT_2R ,进而抑制缺血后的急性炎性反应有关。在本实验中并没有对七氟醚是通过什么通路激活脑血管紧张素 AT_2R 进行研究, AT_2R 确切的激活机制尚有待于进一步研究^[20-21]。七氟醚具有血气分配系数(0.63)低,刺激性小,吸收、清除快和麻醉维持可控等优点,且在脏器保护方面有潜在价值,通过对其保护机制的进一步研究,可以更好地指导围术期脏器缺血保护及临床治疗。

4 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]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018, 46(4):1650-1667.
- [2] 王立英,杨世杰.脑缺血-再灌注损伤机制及其药物治疗方法的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2012, 38(6):1227-1231
- [3] 秦燕霞,徐旭东,戴伟娟,等.中国脑缺血再灌注损伤文献计量分析[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(21):5137-5140.
- [4] CODACCIONI J L, VELY L J, MOUBARIK C, et al. Sevoflurane preconditioning against focal cerebral ischemia: inhibition of apoptosis in the face of transient improvement of neurological outcome[J]. Anesthesiology, 2009, 110(6):1271-1278.
- [5] WANG H, LU S, YU Q, et al. Sevoflurane preconditioning confers neuroprotection via anti-inflammatory effects [J]. Frontiers in Bioscience, 2011, 3(2):604-615.
- [6] 黄腾,黄振兴,杨承祥,等. TREK-1 在七氟醚预处理减轻小鼠脑缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(4):506-509.
- [7] MA C Y, YIN L. Neuroprotective effect of angiotensin II type 2 receptor during cerebral ischemia/reperfusion[J]. Neural Regeneration Research, 2016, 11(7):1102-1107.
- [8] BENNION D M, STECKELINGS U M, SUMNERS C. Neuroprotection via AT_2 receptor agonists in ischemic stroke [J]. Clinical Science, 2018, 132(10):1055-1067.
- [9] 刘波,李菲,王丽娜,等.改良线栓法制备 SD 大鼠局灶性脑缺血再灌注模型研究[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(2):161-163.
- [10] 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.
- [11] HORIUCHI M, MOGI M. Role of angiotensin II receptor subtype activation in cognitive function and ischaemic brain damage [J]. British Journal of Pharmacology, 2011, 163(6):1122-1130.
- [12] FORRESTER S J, BOOZ G W, SIGMUND C D, et al. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology[J]. Physiological Reviews, 2018, 98(3):1627-1738.
- [13] IWAI M, LIU H W, CHEN R, et al. Possible inhibition of focal cerebral ischemia by angiotensin II type 2 receptor stimulation [J]. Circulation, 2004, 110(7):843-848.
- [14] CAI M, TONG L, DONG B, et al. Kelch-like ECH-associated protein 1-dependent nuclear factor-E2-related factor 2 activation in relation to induced by sevoflurane preconditioning[J]. Anesthesiology, 2017, 126(3):507-521.
- [15] 刘秀平,许栋明,王文,等.炎症反应影响脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(11):1041-1043.
- [16] LEHMANN J, HARTIG W, SEIDEL A, et al. Inflammatory cell recruitment after experimental thromboembolic stroke in rats[J]. Neuroscience, 2014, 279:139-154.
- [17] 林旭,王明山,时飞,等.全脑缺血再灌注损伤老龄大鼠海马胆碱能抗炎通路的变化[J]. 中华麻醉学杂志, 2014, 3(34):353-356.
- [18] 王涛,郑洪洪,徐志新.七氟醚预处理对缺血再灌注损伤大鼠神经功能及血清 $TNF-\alpha$ 、 $IL-10$ 、 $IL-1\beta$ 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11):2753-2755.
- [19] MIN L J, MOGI M, TSUKUDA K, et al. Direct stimulation of angiotensin II type 2 receptor initiated after stroke ameliorates ischemic brain damage[J]. American Journal of Hypertension, 2014, 27(8):1036-1044.
- [20] AGRAWAL V, GUPTA J K, QURESHI S S, et al. Role of cardiac renin angiotensin system in ischemia reperfusion injury and preconditioning of heart[J]. Indian Heart Journal, 2016, 68(6):856-861
- [21] VILLAR-CHEDA B, COSTA-BESADA M A, VALENZUELA R, et al. The intracellular angiotensin system buffers deleterious effects of the extracellular paracrine system[J]. Cell Death and Disease, 2017, 8(9):3044-3058.

(2019-05-20 收稿,2019-08-10 修回)
中文编辑:刘平;英文编辑:乐萍