

核酸内切酶 G 在帕金森病大鼠脑组织中的表达及意义*

武林¹, 任真奎^{2,3,4}, 吕菊^{2,3}, 谢鹏^{2,3}, 胡玉梅^{2,3}, 吴昌学^{2,3**}, 禹文峰^{2,3**}

(1. 黔西南州人民医院 输血科, 贵州 兴义 562400; 2. 贵州医科大学 分子生物学重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学 地方病与少数民族疾病教育部重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 4. 黔西南州人民医院 检验科, 贵州 兴义 562400)

[摘要] 目的: 探讨核酸内切酶 G (Endo-G) 介导的非 Caspase 依赖性细胞凋亡在帕金森病 (PD) 发生发展中的作用和分子机制。方法: 30 只 SPF 级雄性 SD 大鼠均分为 PD 模型组 (PD 组) 和对照组 (Ctrl 组), PD 组大鼠右侧纹状体注射 6-羟多巴胺 (6-OHDA) 诱导建立单侧损毁的 PD 大鼠模型, Ctrl 组大鼠注射生理盐水; 采用免疫组化实验观察大鼠黑质内酪氨酸羟化酶 (TH) 的变化以及核酸内切酶 G (Endo-G) 在黑质中的分布, 计算 Endo-G 核转移细胞率; 采用蛋白印迹实验 (Western Bolt) 检测 Endo-G 在黑质线粒体和细胞核中的表达量。结果: Ctrl 组 TH 染色阳性神经元结构完整, PD 模型组大鼠损毁侧黑质部位 TH 染色阳性细胞很难见完整的神经元结构; 与 Ctrl 组比较, PD 大鼠模型组损毁侧 (右侧) 黑质线粒体中 Endo-G 表达量明显降低 ($P < 0.05$), 而细胞核中 Endo-G 表达量明显升高 ($P < 0.05$); Ctrl 组大鼠 Endo-G 核转移细胞率低于 PD 组 ($P < 0.05$)。结论: 在 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠模型中, Endo-G 自线粒体转位至细胞核, 提示非 Caspase 依赖性细胞凋亡通路可能介导 PD 大鼠黑质多巴胺能神经元的变形和丢失。

[关键词] 帕金森病; 羟多巴胺; 细胞凋亡; 酪氨酸羟化酶; 核酸内切酶 G; 非 Caspase 依赖性细胞凋亡

[中图分类号] R742.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)04-0387-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.04.003

Expression and Significance of Endonuclease-G in Brain Tissue of Rats with Parkinson's Disease

WU Lin¹, REN Zhenkui^{2,3,4}, LV Jv^{2,3}, XIE Peng^{2,3}, HU Yumei^{2,3}, WU Changxue^{2,3}, YU Wenfeng^{2,3}

(1. Department of Blood Transfusion, People's Hospital of Southwest Guizhou Autonomous Prefecture, Xingyi 562400, Guizhou, China; 2. Key Laboratory of Molecular Biology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Key Laboratory of Endemic and Ethnic Diseases, Ministry of Education, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 4. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Southwest Guizhou Autonomous Prefecture, Xingyi 562400, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the role and molecular mechanism of caspase-independent apoptosis mediated by endonuclease G (Endo-G) in the development of Parkinson's disease (PD). **Methods:** Thirty male SPF SD rats were divided into PD model group (PD group) and control group (Ctrl group). The rats in PD group were injected with 6-hydroxydopamine (6-OHDA) into the right striatum to establish PD model, while rats in the Ctrl group were injected with saline. Immunohistochemical (IHC) staining was used to observe the changes of tyrosine hydroxylase (TH) and Endo-G distribution in the substantia nigra. The transfer rate of Endo-G into nuclei was calculated in the substantia nigra. Western blot was used to detect the expression of Endo-G in mitochondria and nuclei in the substantia nigra. **Results:** The TH-positive neurons had complete neuronal structures in the Ctrl group, while the TH-positive neurons barely had complete neuronal structure in the substantia nigra of the PD model group. When compared with the Ctrl group, mitochondrial Endo-G expression

*[基金项目] 国家自然科学基金(81360199); 黔科中引地[2019]4008 号; 贵州省卫生健康委 科学技术基金(gzwjkj2019-1-039); 黔西南州科技局基金(2019-1-10)

**通信作者 E-mail: 348921576@qq.com; wenfengyu2013@126.com

was significantly reduced in PD group ($P < 0.05$), while Endo-G expression was significantly increased in the nuclei ($P < 0.05$); the transfer rate of Endo-G into nuclei was lower in Ctrl group than in PD group ($P < 0.05$). **Conclusion:** In 6-OHDA-induced PD model, the translocation of Endo-G from mitochondria to the nuclei suggests that the Caspase-independent apoptosis pathway may mediate the deformation and loss of dopaminergic neurons in substantia nigra.

[**Key words**] parkinson disease (PD); oxidopamine; apoptosis; tyrosine hydroxylase (TH); endonuclease-G (Endo-G); caspase-independent apoptosis

帕金森病 (parkinson's disease, PD) 又称为震颤性麻痹,是居于阿尔茨海默病后的中枢神经系统退行性疾病^[1],其病理基础主要是多巴胺能神经元进行性变性丢失。研究表明,细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD) 在 PD 的发生发展过程中起着重要作用,尤其是细胞凋亡更被认为是 PD 病理机制中多巴胺能神经元死亡的主要方式之一^[2-4]。以往的研究表明, Caspase 依赖型凋亡在这一过程中起重要作用,但最近有越来越多的研究表明非 Caspase 依赖型凋亡也参与了多巴胺能神经元死亡^[5-6]。核酸内切酶 G (endonuclease-G, Endo-G) 是一种 Mg^{2+} 依赖非特异性核酸内切酶,是非 Caspases 依赖性凋亡通路的重要作用因子;严重的氧化应激、细胞内的钙超载以及缺血过程中能够诱导 Endo-G 从线粒体释放到胞浆中,并随即转位至胞核中,导致核小体 DNA 碎片化,诱导细胞凋亡^[7-8]。本实验通过研究在 6-羟多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 诱导建立的 PD 大鼠模型中 Endo-G 表达及转位情况,探讨 Endo-G 介导的非 Caspase 依赖型凋亡在多巴胺能神经元变性丢失过程中的作用和分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料

SPF 级雄性 SD 大鼠 [SYXK (黔) 2018-0001] 由贵州医科大学实验动物中心提供,阿扑吗啡、6-羟多巴胺和抗坏血酸购自美国 Sigma 公司, Endo-G 抗体、Cox-4 抗体、H3 抗体和山羊抗小鼠抗体购自美国 Santa 公司,BCA 试剂盒和细胞核蛋白提取试剂盒购自美国 Thermor 公司,ABC 免疫组织化学试剂盒购自美国 Vector 公司,线粒体提取试剂盒购自英国 Abcom 公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物及模型建立 30 只 SPF 级雄性 SD 大鼠适应性饲养 1 周后,随机分为 PD 模型组

(PD 组) 和假手术组 (Ctrl 组),每组 15 只。通过立体定位仪向 PD 组大鼠右侧纹状体 (A/P 为 1 mm, L/M 为 3 mm, D/V 为 -5 mm) 注射 6-OHDA (5 g/L, 溶于含 0.02% 抗坏血酸的生理盐水中) 4 μ L 诱导建立单侧损毁 PD 大鼠模型; Ctrl 组则注射生理盐水 (含 0.02% 抗坏血酸) 4 μ L 作为对照^[9]。术后第 3 周,通过阿扑吗啡 (apomorphine, APO) 诱导的旋转行为学实验对 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠模型进行筛选,即腹腔注射 APO (APO 2 mg/kg 溶于生理盐水中) 诱发大鼠向健侧旋转,记录 40 min 内向健侧旋转圈数圈速 > 2 r/min 的大鼠视为成功的 PD 模型大鼠^[10]。

1.2.2 蛋白印迹实验 (Western Bolt) 检测大鼠黑质线粒体内和细胞核内 Endo-G 的表达 术后第四周,将大鼠断颈处死,迅速取出大脑并分离出左、右侧黑质,用线粒体蛋白提取试剂盒 (ab-110169, abcom) 提取大鼠黑质线粒体蛋白,用细胞核蛋白提取试剂盒 (Pierce 78833, Thermor) 提取大鼠黑质细胞核蛋白。采用 BCA 蛋白定量法对提取的黑质线粒体蛋白和细胞核蛋白进行定量,取 10 μ g 蛋白变性后经 12% SDS-PAGE 电泳,再将蛋白转至 0.22 μ m PVDF 膜上,经 5% BSA 封闭 60 min 后,滴加 Endo-G 一抗 (1:500, sc-365359, Santa) 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,用 0.1% TBST 洗膜 3 次 (5 min/次) 后,加入 HRP 标记的山羊抗小鼠 IgG (1:1 200, sc-2005, Santa) 室温孵育 60 min,用 0.1% TBST 清洗 3 次 (5 min/次),最后进行 ECL 化学发光显影,线粒体内 Endo-G 表达量以 COX-4 为内参进行统计分析; 细胞核内 Endo-G 表达量以 Histone-3 为内参进行统计分析。通过 Endo-G 免疫组化染色观察 Endo-G 在黑质区的表达与分布情况,黑质区 Endo-G 免疫染色阳性细胞中,神经元为空心视为未发生 Endo-G 核转移细胞,若神经元为实心视为发生 Endo-G 核转移细胞,统计各组黑质细胞中发生 Endo-G 核转移细胞占 Endo-G 阳性细胞数的比例 (Endo-G 核转移细胞率)。

1.2.3 大鼠黑质内酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 和 Endo-G 的变化 术后第 4 周,用 10% 水合氯醛将大鼠麻醉后,打开胸腔暴露心脏,经左心室灌注生理盐水至肝脏变白后,再灌注 4 % 多聚甲醛 (含 0.1% 苦味酸) 至四肢、尾巴变黄后,取出脑组织放入含 4% 多聚甲醛的磷酸盐缓冲液中固定 24 h。梯度脱水,石蜡包埋,在大鼠中脑黑质区做 4 μm 连续切片。切片经脱蜡、水化后,用 0.3% 过氧化氢溶液孵育 15 min 以灭活内源性过氧化物酶活性,10% 山羊血清封闭 60 min;小鼠单克隆抗 TH 抗体 (1:300) 或小鼠单克隆抗 Endo-G 抗体 (1:200) 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜,TBST 洗 3 次 (5 min/次),山羊抗小鼠 IgG (1:500) 室温孵育 60 min,TBST 洗 3 次 (5 min/次),ABC 复合物室温孵育 30 min,

TBST 洗 3 次 (5 min/次),DAB 显色,脱水、透明,中性树脂封片后,显微镜下观察并采集图像。

1.3 统计学分析

统计学处理使用 SPSS 22.0 软件完成,数据采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠黑质内 TH

Ctrl 组 TH 染色阳性神经元结构完整,胞体饱满,边缘清晰;PD 模型组大鼠损毁侧黑质部位 TH 染色阳性细胞很难见完整的神经元结构,难以见到完整的细胞轮廓;表明在 PD 模型大鼠损毁测区域黑质多巴胺能神经元发生变性和丢失。见图 1。

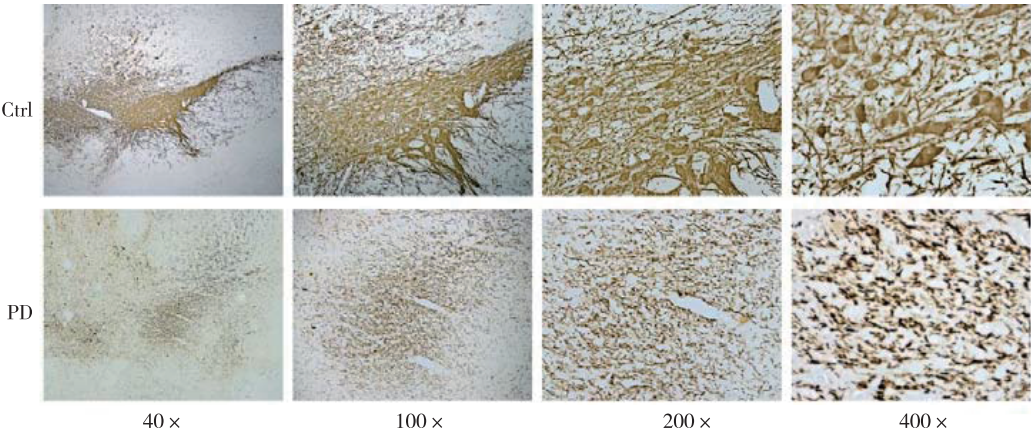
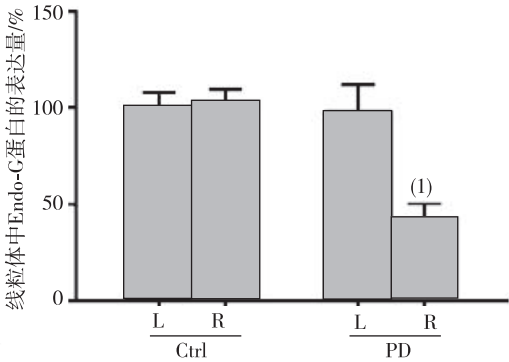
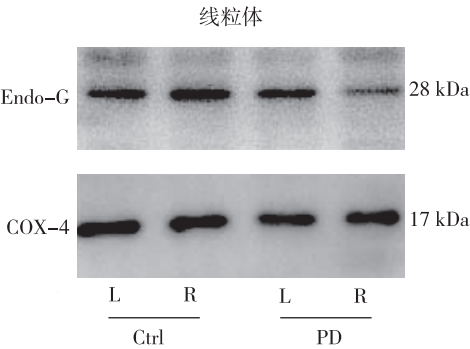


图 1 各组大鼠黑质内 TH 的表达 (免疫组织化学染色)

2.2 左、右侧黑质线粒体和黑质细胞核中 Endo-G 表达

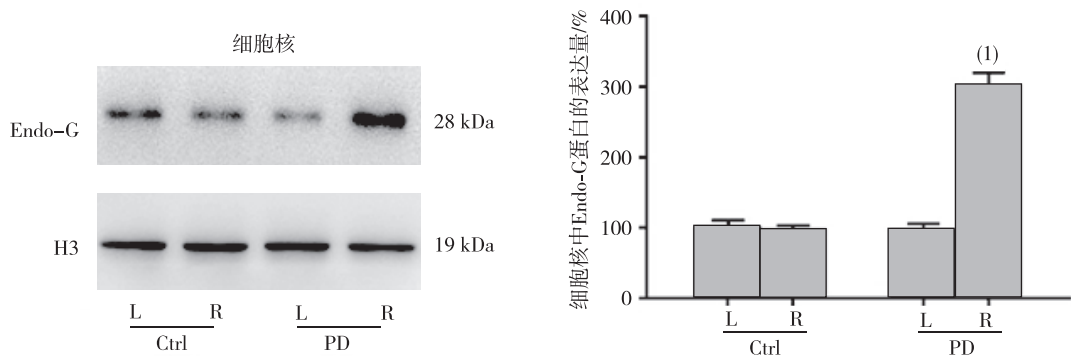
Ctrl 组中,左、右侧黑质线粒体和黑质细胞核中 Endo-G 表达量比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 PD 组中,右侧黑质线粒体中 Endo-G 表达量较左侧明显下降 ($P < 0.05$),右侧黑质细胞核中 Endo-G 表达量较左侧明显上升 ($P < 0.05$)。见图 2、图 3 和表 1。



注: L 为左侧,R 为右侧;⁽¹⁾ 与左侧相比, $P < 0.05$ 。

图 2 大鼠左、右侧黑质线粒体中 Endo-G 蛋白的表达

Fig. 2 Expression of Endo-G protein in mitochondria in the different groups



注: L 为左侧, R 为右侧; ⁽¹⁾ 与左侧相比, $P < 0.05$ 。

图 3 大鼠左、右侧黑质细胞核中 Endo-G 蛋白的表达

Fig. 3 Expression of Endo-G protein in nucleus in the different groups

表 1 左、右侧黑质线粒体和黑质细胞核中 Endo-G 表达量的变化($\bar{x} \pm s$)

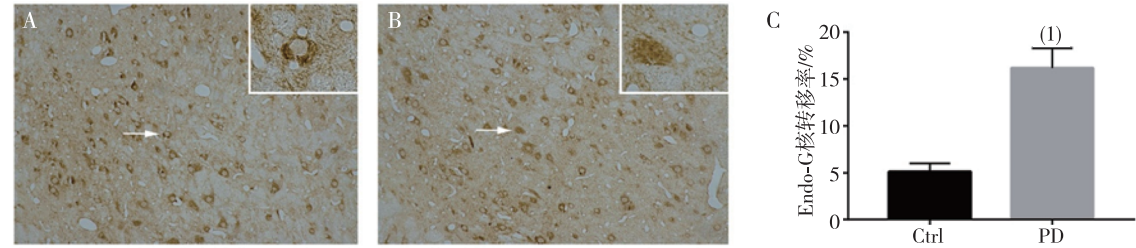
Tab. 1 Comparison of Endo-G protein expression in mitochondria and nuclei in two gs($\bar{x} \pm s$)

黑质位置	黑质线粒体		黑质细胞核	
	对照组	PD 组	对照组	PD 组
左侧	100.00 ± 8.11	98.05 ± 13.76	100.00 ± 10.32	96.25 ± 9.71
右侧	103.51 ± 6.15	42.86 ± 7.46	98.49 ± 5.12	302.62 ± 17.50
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 Endo-G 核转移率

低于 PD 组 (16.99 ± 2.10)%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 4。

Ctrl 组 Endo-G 核转移细胞率(5.12 ± 0.89)%



注: A 为 Ctrl 组 (100 ×), 箭头所示为未发生 Endo-G 核转移细胞; B 为 PD 组 (100 ×), 箭头所示为发生 Endo-G 核转移细胞; A、B 右上角白框内图形为箭头所指区域的放大图 (400 ×);

C 为 Endo-G 核转移率; ⁽¹⁾ 与 Ctrl 组相比, $P < 0.05$ 。

图 4 两组大鼠黑质细胞中发生 Endo-G 核转移细胞的比例

Fig. 4 Expression of Endo-G detected by IHC staining in two groups

3 讨论

PD 是由于黑质多巴胺能神经元逐渐变性丢失而造成的中枢神经系统退行性疾病 [12-13]。PD 的病因与机制至今未明, 研究表明凋亡参与了多巴胺能神经元变性丢失的过程 [14-15]。凋亡为生理性的细胞清除, 与有丝分裂相对应, 是由基因控制细

胞主动而有序死亡的过程 [16-17]。根据半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (Caspase) 家族在凋亡中所起的作用, 可将凋亡分 Caspase 依赖型凋亡和非 Caspase 依赖型凋亡。Caspase 依赖型凋亡即经典的细胞凋亡, 非 Caspase 依赖型凋亡无 Caspase 活化, 且不伴有明显的核染色质凝聚 [18-20]。

Endo-G 是一种 Mg^{2+} 依赖的非特异性核酸内切酶, 由核基因编码, 在细胞质中翻译成前体蛋白,

随后转运至线粒体中切割掉 N 端 48 个氨基酸变为成熟体^[21-22]。在正常的细胞中,由于区室化作用,成熟的 Endo-G 位于线粒体膜间隙,不仅参与到 mtDNA 的修复和重组,而且还是细胞增殖所必需的,缺乏 Endo-G 的细胞将停滞在 G2 期,无法进入 M 期^[23-24]。严重的氧化应激、细胞内的钙超载以及缺血过程中能够诱导 Endo G 自线粒体中释放到胞浆中,并随即转位至胞核中,导致核小体 DNA 碎片,介导非 Caspase 依赖型凋亡^[25-26]。TH 是将酪氨酸催化为多巴胺前体多巴的酶,特异性的存在于多巴胺能神经元中。因此,TH 的免疫组化染色可以反映出多巴胺能神经元的损伤状况^[11]。

本实验采用立体定位技术向健康雄性 SD 大鼠右侧纹状体内注射 6-OHDA 诱导建立单侧损毁 PD 大鼠模型,通过蛋白印记和免疫组化检测 Endo-G 在黑质区的表达和分布的情况,探讨 Endo-G 介导的非 Caspases 依赖性凋亡通路在 PD 发生发展过程中的作用。与假手术对照组相比,6-OHDA 诱导损伤建立的单侧损毁 PD 模型大鼠损伤侧黑质线粒体中 Endo-G 含量显著下降,而细胞核中 Endo-G 含量显著升高;且免疫组化结果显示,在 PD 模型大鼠损伤侧黑质区域,Endo-G 除分布于胞浆外,在细胞核也有大量分布。这些结果表明,在 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠模型黑质中,Endo-G 从线粒体转为至细胞核中,介导非 Caspases 依赖性凋亡。

4 参考文献

[1] KALIA L V, LANG D A E. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2015, 386(9996): 896-912.

[2] 杨璇, 杨兵, 张翼, 等. 帕金森病中多巴胺能神经元的程序性细胞死亡机制[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(6): 30-33.

[3] 杨子祯, 马驰, 司成庆, 等. 细胞程序性死亡与帕金森病的相关研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015(8): 186-192.

[4] 卜玉洁, 石正洪. 线粒体功能障碍在帕金森病中的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(21): 3855-3856.

[5] SUBRAMANIAM S R, CHESSELET M F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease[J]. Prog Neurobiol, 2013, 106-107: 17-32.

[6] BURKE R E. Programmed cell death in Parkinson's disease[J]. Handb Clin Neurol, 2007, 83(8): 591-605.

[7] LI L Y, LUO X, WANG X. Endonuclease G is an apoptotic

DNase when released from mitochondria [J]. Nature, 2001, 412(6842): 95-99.

[8] HOGG M C, PREHN J H M. Endonuclease-G and the pathways to dopaminergic neurodegeneration: a question of location [J]. Embo Journal, 2013, 32(23): 3014-3016.

[9] SAMPAIO T B, PINTON S, DA ROCHA J T, et al. Involvement of BDNF/TrkB signaling in the effect of diphenyl diselenide on motor function in a Parkinson's disease rat model [J]. European Journal of Pharmacology, 2017, 795: 28-35.

[10] DECRESSAC M, MATTSSON B, RKLUND A B. Comparison of the behavioural and histological characteristics of the 6-OHDA and α -synuclein rat models of Parkinson's disease [J]. Experimental Neurology, 2012, 235(1): 306-315.

[11] 吴忱, 徐彬, 梁顺利, 等. 姜黄素通过激活自噬保护帕金森病多巴胺能神经元的研究[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(10): 973-980.

[12] LOPRINZI P D, FRITH E. Memory in the Context of Parkinson's Disease [J]. Journal of Cognitive Enhancement, 2018(3): 1-9.

[13] 李淑华, 陈海波. 帕金森病非运动症状研究进展及临床意义[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(1): 71-74.

[14] 王辉. 白藜芦醇对鱼藤酮致神经元氧化损伤的保护作用及分子机制研究[D]. 山东大学, 2016.

[15] 钟瑞霞, 秦雅静, 陈忠彦, 等. 帕金森病发病机制及其早期诊断的研究进展[J]. 中国综合临床, 2019, 35(3): 276-280.

[16] ZENG W, WANG X, XU P, et al. Molecular imaging of apoptosis: from micro to macro [J]. Theranostics, 2015, 5(6): 559-582.

[17] YA-TING, PENG, PING, et al. Multifaceted role of prohibitin in cell survival and apoptosis [J]. Apoptosis, 2015, 9(20): 1135-1149.

[18] 张岚, 邢达. JNK/Bim/Bax 途径在 TNF- α 诱导分化 PC12 细胞凋亡过程中的作用机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 2010(4): 370-380.

[19] 吴佳怡. 细胞凋亡研究进展[J]. 当代化工研究, 2018, 36(12): 195-197.

[20] 杨涛, 费振海, 钟兴明. Caspase 家族与细胞凋亡的研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(18): 96-100.

[21] XU Z, ZHANG J, DAVID K K, et al. Endonuclease G does not play an obligatory role in poly (ADP-ribose) polymerase-dependent cell death after transient focal cerebral ischemia [J]. AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2010, 299(1): 215-221.

(下转第 407 页)

- veloping country: a retrospective study [J]. *Diagn Cytopathol*, 2019, 47 (6) : 571 – 578.
- [13] 胡春阳, 殷国田, 余悦欣. 不同年龄大鼠急性心肌梗死后早期胶原纤维变化与心功能的关系 [J]. *广东医学*, 2017, 38 (Sup2) : 13 – 16.
- [14] FIUZA F P, SILVA K D A, PESSOA R A, et al. Age-related changes in neurochemical components and retinal projections of rat intergeniculate leaflet [J]. *AGE*, 2016, 38 (4) : 1 – 9.
- [15] HA B J, LEE G Y, CHO H, et al. Age- and sex-dependence of five major elements in the development of human scalp hair [J]. *Biomater Res*, 2019, 23 : 29.
- [16] 张海霞, 李林, 张昆亚, 等. 兔眼角膜生物力学特性的年龄相关性 [J]. *医用生物力学*, 2014, 29 (3) : 271 – 275.
- [17] MUNOZ M J, BEA J A, RODRÍGUEZ J F, et al. An experimental study of the mouse skin behaviour: damage and inelastic aspects [J]. *Journal of Biomechanics*, 2008, 41 (1) : 93 – 99.
- [18] TONGE T K, MURIENNE B J, COUDRILLIER B. Minimal preconditioning effects observed for inflation tests of planar tissues [J]. *J Biomech Eng*, 2013, 135 (11) : 114502 – 114516.
- [19] JOR J W Y, NASH M P, NIELSEN P M F, et al. Estimating material parameters of a structurally based constitutive relation for skin mechanics [J]. *Biomechanics & Modeling in Mechanobiology*, 2011, 10 (5) : 767 – 778.
- [20] OTTENIO M, TRAN D, ANNAIDH A N, et al. Strain rate and anisotropy effects on the tensile failure characteristics of human skin [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2015, 41 : 241 – 250.
- [21] GAMBOROTTA L, MASSABO R, MORBIDUCCI R, et al. *In vivo* experimental testing and model identification of human scalp skin [J]. *Journal of Biomechanics*, 2005, 38 (11) : 2237 – 2247.
- [22] HENSLEY S, CHRISTENSEN M, SMALL S, et al. Digital image correlation technique for strain measurement in a variety of biomechanical test models [J]. *Acta Bioeng Biomech*, 2017, 19 (3) : 187 – 195.
- (2020-01-23 收稿, 2020-03-26 修回)
中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 丁廷森

(上接第 391 页)

- [22] LIN J L J, NAKAGAWA A, SKEEN-GAAR R, et al. Oxidative stress impairs cell death by repressing the nuclease activity of mitochondrial endonuclease G [J]. *Cell Reports*, 2016, 2 (16) : 279 – 287.
- [23] GALLUZZI L, KEPP O, TROJEL-HANSEN C, et al. Non-apoptotic functions of apoptosis-regulatory proteins [J]. *Embo Reports*, 2012, 13 (4) : 322 – 330.
- [24] 马丽焱. 线粒体膜间隙蛋白在细胞凋亡中的作用 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2004, 1 (2004) : 32 – 36.
- [25] 韩学超, 徐菁蔓, 徐森, 等. 线粒体通透性转换孔在天麻素抗心肌细胞氧化应激损伤中的作用 [J]. *南方医科大学学报*, 38 (11) : 36 – 41.
- [26] 张会芳. 丁基苯酚对慢性脑缺血老龄大鼠脑组织 TR-PM2 和 EndoG 的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- (2020-01-12 收稿, 2020-03-30 修回)
中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 张启芳

(上接第 401 页)

- [15] MOHAMMAD M, NGUYEN M, ENGDAHL C, et al. The YIN and YANG of lipoproteins in developing and preventing infectious arthritis by *Staphylococcus aureus* [J]. *PLoS Pathogens*, 2019, 15 (6) : e1007877.
- [16] WANG, TAMBYAH. Septic arthritis in immunocompetent and immunosuppressed hosts [J]. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2015, 29 (2) : 275 – 289.
- [17] MATHEWS C, WESTON V, JONES A, et al. Bacterial septic arthritis in adults [J]. *The Lancet*, 2010, 375 (9717) : 846 – 855.
- [18] SINGH V, PHUKAN UJ. Interaction of host and *Staphylococcus aureus* protease-system regulates virulence and pathogenicity [J]. *Medical Microbiology and Immunology*, 2019, 208 (5) : 585 – 607.
- [19] CLAES J, LIESENBORGH S, PEETERMANS M, et al. Clumping factor A, von Willebrand factor-binding protein and von Willebrand factor anchor *Staphylococcus aureus* to the vessel wall [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15 (5) : 1009 – 1019.
- [20] CLEAS J, VANASSCHE T, PEETERMANS M, et al. Adhesion of *Staphylococcus aureus* to the vessel wall under flow is mediated by von Willebrand factor binding protein [J]. *Blood*, 2014, 124 (10) : 1669 – 1676.
- [21] KAWECKI C, LENTING P J, DENIS C V. Von Willebrand Factor and Inflammation [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2017, 15 (7) : 1285 – 1294.
- (2020-01-08 收稿, 2020-03-18 修回)
中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 乐 萍