DOI:10.16016/j.1000-5404.201510107

胍丁胺对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞氧化应激损伤的保护作用

侯凤艳[1],罗 莉[2],朱俊宇[2],康文渊[2],范 霞[2],柴鉴深[2],卢中秋[1],梁华平[1,2] (325035 浙江 温州,温州医科大学附属第一医院急诊科[1];400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所第一研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室[2])

[摘要] **目的** 探讨胍丁胺(agmatine, AGM)对脂多糖(lipopolysaccharides,LPS)诱导小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 氧化应激的抑制作用及其机制。**方法** RAW264.7 细胞经 LPS(10 μg/mL)刺激发生氧化应激,同时 AGM(1 mmol/L)对其进行干预。分为对照组、LPS 组、LPS + AGM 组、AGM 组。药物作用 24 h,以 2,7-二氢二氯荧光素二乙酸酯(2′,7′-dichlorofluoresce in diacetate, DCFH-DA)为荧光探针检测细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)水平;Griess 法检测细胞内一氧化氮(NO)水平;Western blot 检测细胞内的 iNOS 蛋白及细胞质细胞核内 Nrf2 蛋白表达;RT-PCR 检测 Nrf2 下游抗氧化酶血红素氧合酶(heme oxygenase-1,HO-1) mRNA 的表达。**结果** 与对照组相比,LPS 可显著增加 RAW264.7 细胞中 ROS、NO 以及 iNOS 蛋白水平,而 AGM 干预后上述指标含量均明显降低($P<0.05$)。AGM 干预组中细胞核的 Nrf2 表达及其下游分子 HO-1 mRNA 表达水平较 LPS 单独刺激组显著升高,表明 Nrf2 信号通路在 AGM 的作用下被活化。**结论** AGM 可通过活化转录因子 Nrf2 促进抗氧化酶 HO-1 的表达,进而减轻细胞内的氧化应激损伤。

[关键词] 胍丁胺;RAW264.7 细胞;氧化应激;Nrf2
[中图法分类号] R392.12; R966; R977.4 [文献标志码] A

Protective effects of agmatine on oxidative stress induced by LPS in RAW264.7 cells

Hou Fengyan[1], Luo Li[2], Zhu Junyu[2], Kang Wenyuan[2], Fan Xia[2], Chai Jianshen[2], Lu Zhongqiu[1], Liang Huaping[1,2] ([1]Department of Emergency, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang Province, 325035; [2]State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department 1, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the inhibitory effect of agmatine (AGM) on lipopolysaccharides (LPS)-induced oxidative stress in mouse macrophage RAW264.7 cells and its underlying mechanism. **Methods** RAW264.7 cells were stimulated by LPS (10 μg/mL) to induce oxidative stress, and treated with 1 mmol/L AGM. Thus the cells were divided into control, LPA, LPS + AGM, and AGM groups. In 24 h after the treatment, reactive oxygen species (ROS) level of these cells was determined with 2,7-dichlorofluoresce in diacetate (DCFH-DA) as fluorescence probe, intracellular NO level by Greiss method, intracellular iNOS protein and cytoplasmic/nuclear Nrf2 protein expression by Western blotting, and mRNA expression of heme oxygenase-1 (HO-1) by RT-PCR. **Results** Compared with the control group, LPS significantly induced the levels of ROS, NO and iNOS protein in RAW264.7 cells, and AGM significantly reversed such effect ($P<0.05$). Nrf2 pathway and its target HO-1 were significantly up-regulated compared to LPS-stimulated cells, suggesting that AGM activated the Nrf2 signaling pathway. **Conclusion** AGM reduces oxidative damage of the RAW264.7 cells by promoting HO-1 antioxidase expression through activation of the Nrf2 pathway.

[**Key words**] agmatine; RAW264.7 cells; oxidative stress; Nrf2

Supported by the National Key Basic Research Program (973 Program, 2012CB518102). Corresponding author: Liang Huaping, E-mail: 13638356728@163.com

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划,2012CB518102)
[通信作者] 梁华平, E-mail: 13638356728@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160119.1704.010.html(2016-01-19)

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用的失衡,主要由过量产生的活性氧(reactive oxygen species,ROS)引起。正常情况下,体内的抗氧化酶如 SOD 和 CAT

会清除多余的 ROS,使其维持生理浓度,参与机体的信号转导[1]。但是当细胞遭受脂多糖(lipopolysaccharides,LPS)[2]等外源性刺激时会产生大量的 ROS,导致自由基的集聚。自由基的过度产生会直接损伤 DNA、蛋白质和细胞器,促进细胞凋亡以及启动炎症介质的产生[3],引发各种疾病,比如糖尿病、神经退行性疾病(帕金森病、阿尔茨海默病)、心血管疾病(动脉粥样硬化和高血压)和各种癌症[4]。因此,阻断 ROS 过度产生,从而减少炎症介质,能够及时有效地控制相关疾病的发生与发展。胍丁胺(agmatine,AGM)是由精氨酸脱羧形成的生物胺,广泛存在于哺乳动物体内。本课题组前期研究证实,在酵母多糖诱导的小鼠急性肺损伤模型中,AGM 能抑制酵母多糖诱导的 NF-κB 活化,从而抑制炎症因子白介素-1β(IL-1β)、IL-6 和 TNF-α 的产生[5]。然而 AGM 是否具有抗氧化、抗凋亡等保护作用目前尚不清楚。本研究观察 AGM 在巨噬细胞的抗氧化作用并分析其机制,为对抗氧化应激和炎症疾病提供新的干预手段。

1 材料与方法

1.1 主要材料

AGM 酸盐(纯度≥97%)、LPS 及 DCFH-DA 探针购自美国 Sigma 公司,胰蛋白酶消化液、胎牛血清、RPMI1640 培养基、双抗购自美国 Gibco 公司,BCA 蛋白浓度测定试剂盒、核蛋白和细胞质蛋白提取试剂盒及 NO 试剂盒购自碧云天试剂公司,逆转录和 qPCR 试剂盒购自 TaKaRa 公司,兔抗 iNOS 多克隆抗体及兔抗 Nrf2 多克隆抗体购自 Santa Cruz 公司。荧光显微镜为美国 OLYMPS 产品,流式细胞仪为杭州艾森生物 ACEA NovoCyte 产品,酶标仪为美国 BioTek 产品。荧光定量 PCR 仪为 BioRad 公司。

1.2 RAW264.7 细胞的体外培养

RAW264.7 细胞系由第三军医大学大坪医院野战外科研究所提供,培养于含 10% 胎牛血清、1% 双抗的 RPMI1640 培养液中,置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱内,定期换液、传代。

1.3 MTT 药物浓度检测

取对数生长期的 RAW264.7 细胞,8 000/孔接种于 96 孔板,培养 8~12 h 后,加药物 AGM,浓度分别为 50、10、2 mmol/L 及 400、80、16、3.2、0.64、0.128、0 μmol/L(对照),每个浓度 3 个复孔,作用 24 h;每孔加 10 μL MTT(5 mg/mL),37 ℃ 培养 4 h;弃上清,加 150 μL DMSO/孔溶解沉淀,490 nm 测定光密度值[D(490)],以 log(AGM 浓度)为横坐标,D(490)值为纵坐标,绘制曲线,利用 GraphPad Prism 软件计算 IC_{50} 值。

1.4 ROS 活性检测

取对数生长期的 RAW264.7 细胞,2×10^5/孔接种于 24 孔板,培养 8~12 h 后用 LPS 和 AGM 处理,分为对照组、LPS(10 μg/mL)组、LPS + AGM(1 mmol/L)组、AGM 组,作用时间 24 h;然后弃培养液,每孔滴加 400 μL 终浓度为 20 μmol/L 的 DCFH-DA 探针(激发波长 485 nm,发射波长 525 nm,绿色荧光强度与细胞内 ROS 的产生成正比),37 ℃ 细胞培养箱内避光孵育 30 min;无菌 PBS 洗涤细胞 3 次,分别用倒置荧光显微镜、流式细胞仪进行荧光强度的观察和检测。

1.5 NO 浓度测定

取对数生长期的 RAW264.7 细胞,2×10^5/孔接种于 24 孔板,培养 8~12 h 后用 LPS 和 AGM 处理,分为对照组、LPS(10 μg/mL)组、LPS + AGM(1 mmol/L)组、AGM 组,作用时间 24 h;收集上清,按照碧云天总 NO 检测试剂盒操作,通过经典的 Griess reagent 检测亚硝酸盐从而测定出总 NO。

1.6 Western blot 检测细胞内 iNOS 及细胞质、细胞核内 Nrf2 蛋白的表达

取对数生长期的 RAW264.7 细胞,5×10^6/孔接种于 10 cm 培养皿;培养 8~12 h 后用 LPS 和 AGM 处理,分为对照组、LPS(10 μg/mL)组、LPS + AGM(1 mmol/L)组、AGM 组,作用时间 24 h; PBS 洗涤细胞,提总蛋白(检测 iNOS 蛋白)和细胞质、细胞核蛋白(检测 Nrf2 蛋白),蛋白定量后,制备蛋白样品,按常规 Western blot 法电泳、转膜、5% 脱脂奶粉封闭、孵育一抗和二抗,ECL 显影,凝胶成像系统曝光。

1.7 RT-PCR 检测 Nrf2 下游抗氧化酶 HO-1 的表达

取对数生长期的 RAW264.7 细胞,1×10^6/孔接种于 6 孔板;培养 8~12 h 后用 LPS 和 AGM 处理,分为对照组、LPS(10 μg/mL)组、LPS + AGM(1 mmol/L)组、AGM 组,作用 30 h;PBS 洗涤细胞,加 1 mL TRIzol/孔,提取总 RNA,测定 RNA 浓度及 D(260)/D(280);按 TaKaRa RR047A 试剂盒操作,取 1 μg RNA 反转录成 cDNA;按 TaKaRa RR820A 试剂盒操作,进行 qPCR 定量分析,引物序列见表 1。扩增条件:95 ℃ 3 min;95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s,40 个循环。根据得到的 Ct 值,采用 $2^{-\Delta Ct}$ 方法($\Delta Ct = Ct_{样品} - Ct_{\beta\text{-actin}}$)分别计算基因表达量。

表 1 实验用各引物序列与片段大小

基因名	5′→3′	片段大小(bp)
IL-6	上游引物:ACCACGGCCTTCCCTACTTC 下游引物:CTCATTTCCACGATTTCCCAG	134
HO-1	上游引物: AAGCCGAGAATGCTGAGTTCA 下游引物: GCCGTGTAGATATGGTACAAGGA	100
β-actin	上游引物:GAGACCTCAACACCCCAGC 下游引物:ATGTCACGCACGATTTCCC	256

1.8 统计学分析

各实验重复 3 次。采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行单因素方差分析。

2　结果

2.1　MTT 检测 AGM 无毒性浓度

AGM 药物的 MTT 实验结果见图 1,以 log(AGM 浓度)为横坐标,D(490)为纵坐标,绘制曲线,软件计算半抑制浓度(IC_{50})=5.4 mmol/L,则 1 mmol/L AGM 在曲线的上平台期,说明该浓度对细胞无毒害作用。

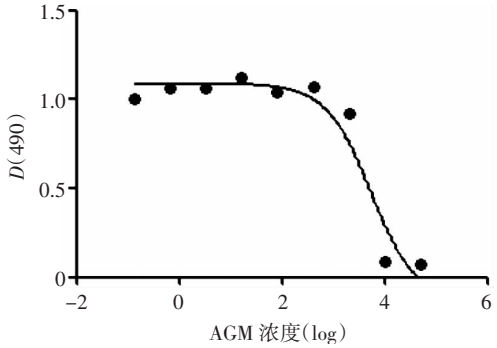
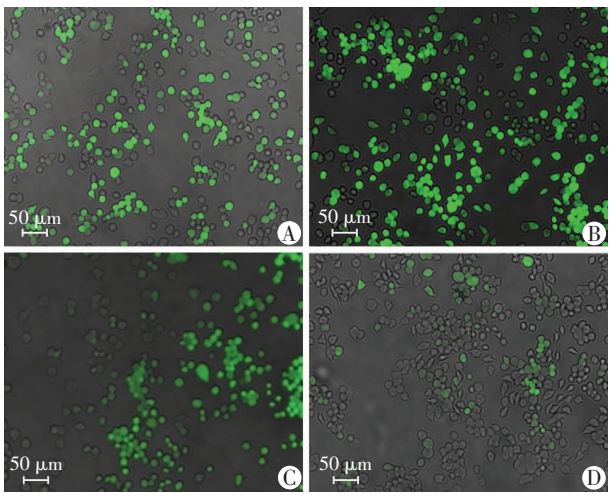


图 1　胍丁胺的浓度梯度

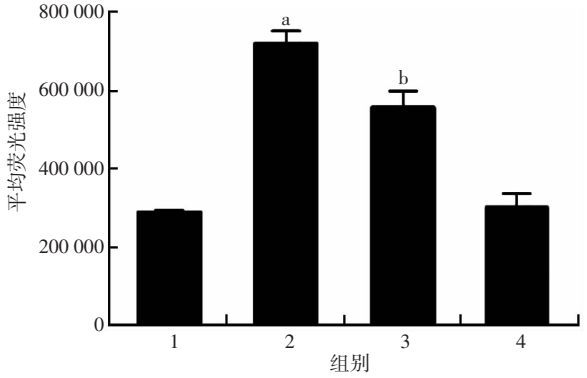
2.2　AGM 对 LPS 刺激下 RAW264.7 细胞内 ROS 产生的影响

10 μg/mL LPS 刺激,1 mmol/L AGM 共同作用 24 h,用 DCFH-DA 探针检测 AGM 对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞内 ROS 的变化。荧光检测(图 2)显示:LPS 刺激 24 h 后,细胞内 ROS 产生明显增多,而 AGM 干预后能显著降低 ROS 的产生。进一步对荧光强度进行定量检测,流式细胞仪检测(图 3)显示,与对照组相比,LPS 刺激组平均荧光强度明显增强($P<0.05$),AGM 干预组平均荧光强度较 LPS 组明显减少($P<0.05$)。3 次独立实验获得类似结果。



A:对照组;B:LPS 10 μg/mL 组;C:LPS 10 μg/mL + AGM 1 mmol/L 组;D:AGM 组

图 2　倒置荧光显微镜观察药物作用 24 h 后各组 ROS 的产生



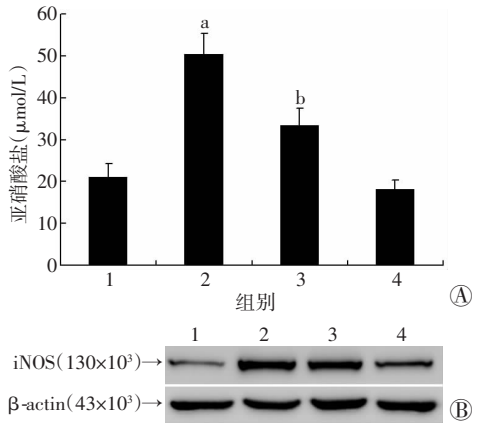
1:对照组;2:LPS 10 μg/mL 组;3:LPS 10 μg/mL + AGM 1 mmol/L 组;4:AGM 组

a:$P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.05$,与 LPS 10 μg/mL 组比较

图 3　流式细胞仪检测药物作用 24 h 后各组 ROS 的产生($n=3,\bar{x}\pm s$)

2.3　AGM 对 LPS 刺激下 RAW264.7 细胞内 NO 和 iNOS 蛋白生成增多的影响

AGM 单独组与对照组 NO 的产生无明显差异;LPS 作用 RAW264.7 细胞 24 h 后,NO 明显高于对照组;AGM 加入后其 NO 表达量明显降低($P<0.05$),说明 AGM 可抑制 LPS 诱导的 NO 的产生。进一步检测 NO 产生所需要的酶 iNOS 的变化发现,对照组与 AGM 单独组 iNOS 的产生无明显差异;LPS 作用 24 h 后,iNOS 的产生明显高于对照组;AGM 干预后其表达量明显降低($P<0.05$),说明 AGM 可通过抑制 iNOS 蛋白的表达从而减少 NO 的产生。见图 4。



1:对照组;2:LPS 10 μg/mL 组;3:LPS 10 μg/mL + AGM 1 mmol/L 组;4:AGM 组

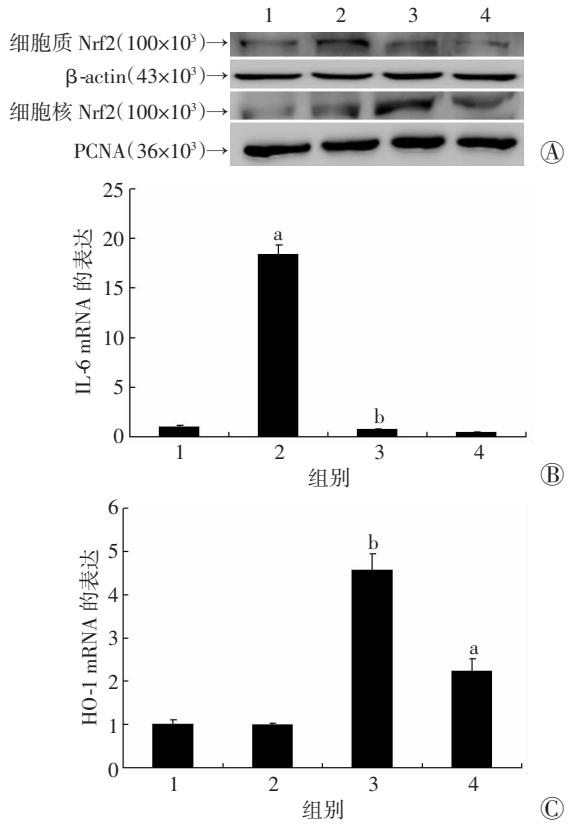
A:定量分析($n=3,\bar{x}\pm s$)　a:$P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.05$,与 LPS 10 μg/mL 组比较;B:Western blot 检测

图 4　Griess 法测定药物作用 24 h 后 NO 的变化及 Western blot 检测 iNOS 蛋白的表达

2.4　AGM 对 LPS 刺激下 RAW264.7 细胞 Nrf2 及其下游抗氧化酶基因 HO-1 表达的影响

LPS 刺激 RAW264.7 细胞 24 h,Western blot 检测

显示各组细胞质内 Nrf2 蛋白无明显差异。细胞核内 AGM 干预组 Nrf2 水平较 LPS 组明显增加,AGM 单独组较空白对照组明显增加(图 5A)。说明 AGM 促进转录因子 Nrf2 入核。PT-PCR 结果显示:LPS 刺激 30 h 后,细胞内炎症因子 IL-6 产生明显增多(图 5B),说明 LPS 造模成功,同时 AGM 干预后 IL-6 显著降低,与本课题组前期报道 AGM 有抗炎作用相一致[5]。同时检测 Nrf2 下游抗氧化酶基因 HO-1 mRNA 的表达,发现 AGM 干预后 HO-1 表达明显增加(图 5C)。说明 AGM 通过活化转录因子 Nrf2 的入核,促进下游抗氧化酶 HO-1 的表达,从而抑制活性氧的产生。



1:对照组;2:LPS 10 μg/mL 组;3:LPS 10 μg/mL + AGM 1 mmol/L 组;4:AGM 组

A:Western blot 检测 Nrf2 蛋白表达;B:半定量分析 IL-6 mRNA 表达($n=3,\bar{x}\pm s$);C:半定量分析 HO-1 mRNA 表达($n=3,\bar{x}\pm s$) a:$P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.05$,与 LPS 10 μg/mL 组比较

图 5 药物作用 24 h 后细胞质、细胞核内 Nrf2 蛋白的表达及药物作用 30 h 后 IL-6、HO-1 mRNA 表达

3 讨论

AGM 是近年发现的一种生物胺类,在体内具有多种生物功能。研究表明 AGM 在各种损伤和疾病模型中具有抗氧化作用:如在氧化应激损伤的线粒体模型中 AGM 可清除 ROS 产生[6-7];动物模型中,AGM 可改善氧化还原失衡状态[8-9];在氧化应激损伤的细胞模型中,AGM 也表现出其抗氧化活性[10-12]。但是 AGM 对 LPS 诱导的巨噬细胞的氧化应激损伤是否有抑制作用及其具体机制尚少见报道。

ROS 在 LPS 诱导的巨噬细胞活化中起重要作用[13]。NO 是 Nrf2 信号通路调节的另一个重要分子,当受到 LPS 攻击时可产生大量的 NO 导致氧化应激和炎症[14]。本实验中以 LPS 模拟 RAW264.7 细胞氧化应激,LPS 刺激 24 h 后,细胞内 ROS、NO 产生增多,说明细胞发生明显的脂质过氧化反应。加入 AGM 干预后能明显降低 ROS 和 NO 的产生,提示 AGM 通过清除 ROS 和抑制 NO 生成表现其抗氧化活性。

研究表明核转录因子 Nrf2 在细胞氧化应激中起关键的保护作用。Nrf2 属于 cap′n′collar(CNC)亮氨酸拉链转录激活因子家族。正常情况下,Nrf2 与 Keap1 结合以非活性的形式位于细胞质内,被泛素蛋白酶体途径迅速降解。当受到亲电试剂或活性氧的信号攻击后,Nrf2 从 Keap1 中解离,并从细胞质转位进入细胞核内与 ARE 结合,从而激活多种抗氧化基因和Ⅱ相酶基因的转录,如 HO-1、NOQ-1、γ-GCS 等参与 ROS 的清除[15-16]。HO-1 是广泛存在于人体多种器官和组织的一种抗氧化酶,它可以催化血红素降解为一氧化碳(CO,可诱导血管扩张)、胆绿素(在胆绿素还原酶的作用下,能迅速产生内源性抗氧化剂胆红素)和铁。生理状态下 HO-1 在细胞内低表达,可被多种因素包括缺氧和 ROS 等刺激后迅速增加。HO-1 的上调有助于增强细胞对刺激的反应[17]。HO-1 因保护巨噬细胞免受 ROS 的攻击,最近已经成为抗氧化药物的发展目标。

本实验证实 AGM 可增强 Nrf2 核转位,并在转录水平上表现对抗氧化酶 HO-1 的诱导作用。Western blot 检测显示:LPS 组 Nrf2 主要在细胞质中表达,而加入 AGM 干预后细胞核内可见较强的 Nrf2 的表达,表明 AGM 可明显促进 Nrf2 转入细胞核内。RT-PCR 结果显示,AGM 干预组 HO-1 mRNA 的表达较 LPS 组明显增加,AGM 单独组 HO-1 mRNA 的表达较对照组明显增加。综上所述,AGM 可能通过影响细胞质中 Nrf2-Keap1 复合体的分离,使 Nrf2 被释放出来,并促进其入核,增强与 ARE 的结合,激活抗氧化酶基因 HO-1 的表达[18],从而增加 CO、胆红素的含量来增强细胞的抗氧化能力。我们做出假设:AGM 可能氧化 Keap1 蛋白上的特定残基,从而使 Nrf2 活化。需要进

一步的研究来验证这一假设。

综上所述,在 LPS 刺激的巨噬细胞中,AGM 可抑制 ROS 的生成、NO 的过量产生。其分子机制是通过促进 Nrf2 入核,上调抗氧化酶基因 HO-1 的表达来实现其抗氧化作用。这一发现可能为使用抗氧化药物和化合物对抗氧化应激和组织损伤、脓毒症和内毒素休克等过度炎症疾病提供新的治疗方法。

参考文献:

[1] 梁馨予, 张婷, 周永, 等. 杨梅素减轻高糖诱导的血管内皮细胞氧化应激损伤[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(21): 2301-2305.

[2] Mo C, Wang L, Zhang J, *et al*. The crosstalk between Nrf2 and AMPK signal pathways is important for the anti-inflammatory effect of berberine in LPS-stimulated macrophages and endotoxin-shocked mice[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(4): 574-588. DOI: 10.1089/ars.2012.5116

[3] Kunz A, Dirnagl U, Mergenthaler P. Acute pathophysiological processes after ischaemic and traumatic brain injury[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010, 24(4): 495-509. DOI: 10.1016/j.bpa.2010.10.001

[4] Phaniendra A, Jestadi D B, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases[J]. Indian J Clin Biochem, 2015, 30(1): 11-26. DOI: 10.1007/s12291-014-0446-0

[5] Li X, Liu Z, Jin H, *et al*. Agmatine protects against zymosan-induced acute lung injury in mice by inhibiting NF-κB-mediated inflammatory response[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 583736. DOI: 10.1155/2014/583736

[6] Arndt M A, Battaglia V, Parisi E, *et al*. The arginine metabolite agmatine protects mitochondrial function and confers resistance to cellular apoptosis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 296(6): C1411-C1419. DOI: 10.1152/ajpcell.00529.2008

[7] Battaglia V, Grancara S, Satriano J, *et al*. Agmatine prevents the Ca(2+)-dependent induction of permeability transition in rat brain mitochondria[J]. Amino Acids, 2010, 38(2): 431-437. DOI: 10.1007/s00726-009-0402-0

[8] Freitas A E, Bettio L E, Neis V B, *et al*. Agmatine abolishes restraint stress-induced depressive-like behavior and hippocampal antioxidant imbalance in mice[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 50: 143-150. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.012

[9] El-Agamy D S, Makled M N, Gamil N M. Protective effects of agmatine against D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice[J]. Inflammopharmacology, 2014, 22(3): 187-194. DOI: 10.1007/s10787-013-0188-2

[10] Freitas A E, Egea J, Buendia I, *et al*. Agmatine induces Nrf2 and protects against corticosterone effects in hippocampal neuronal cell line[J]. Mol Neurobiol, 2015, 51(3): 1504-1519. DOI: 10.1007/s12035-014-8827-1

[11] Condello S, Curro M, Ferlazzo N, *et al*. Agmatine effects on mitochondrial membrane potential and NF-κB activation protect against rotenone-induced cell damage in human neuronal-like SH-SY5Y cells[J]. J Neurochem, 2011, 116(1): 67-75. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.07085.x

[12] Iizuka Y, Hong S, Kim C Y, *et al*. Protective mechanism of agmatine pretreatment on RGC-5 cells injured by oxidative stress[J]. Braz J Med Biol Res, 2010, 43(4): 356-358. DOI: 10.1590/S0100-879X2010007500018

[13] Menon D, Coll R, O'Neill L A, *et al*. Glutathione transferase omega 1 is required for the lipopolysaccharide-stimulated induction of NADPH oxidase 1 and the production of reactive oxygen species in macrophages[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 73: 318-327. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.020

[14] Itoh T, Koketsu M, Yokota N, *et al*. Reduced scytonemin isolated from Nostoc commune suppresses LPS/IFNγ-induced NO production in murine macrophage RAW264 cells by inducing hemeoxygenase-1 expression *via* the Nrf2/ARE pathway[J]. Food Chem Toxicol, 2014, 69: 330-338. DOI: 10.1016/j.fct.2014.04.019

[15] Niture S K, Kaspar J W, Shen J, *et al*. Nrf2 signaling and cell survival[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 244(1): 37-42. DOI: 10.1016/j.taap.2009.06.009

[16] Niture S K, Khatri R, Jaiswal A K. Regulation of Nrf2-an update[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 66: 36-44. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.008

[17] Paine A, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, *et al*. Signaling to heme oxygenase-1 and its anti-inflammatory therapeutic potential[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(12): 1895-1903. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.07.014

[18] 郑宏庭. Nrf2 通路在糖尿病中的研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(15): 1552-1556.

(**收稿**:2015-10-20;**修回**:2015-11-15)

(编辑 龙 亮)