DOI:10.16016/j.2097-0927.202205103

富马酸二甲酯在小鼠脓毒症心肌病中的作用及其机制研究

闵卫翔,陈学均,马德祥,刘 宇,刘书婷,史梦曦 610072 成都,四川省医学科学院·四川省人民医院麻醉科

[摘要] **目的** 探讨富马酸二甲酯(dimethyl fumarate,DMF)对小鼠脓毒症心肌病的作用及其机制。**方法** 选取30只8~10周龄的C57/BL6J雄性小鼠(22~24 g)随机分为空白组、模型组、治疗组(每组10只)。治疗组连续7天灌胃DMF(25 mg/kg),每天一次;另两组灌胃等量生理盐水。第七天给药结束后1 h,模型组和治疗组取一半小鼠腹腔注射大剂量(30 mg/kg)脂多糖(lipopolysaccharide,LPS),空白组取一半小鼠给予等量生理盐水,观察72 h内的生存率。剩余模型组和治疗组小鼠给予LPS(15 mg/kg),空白组则给予等量生理盐水。采用经胸心脏超声评估24 h心功能,处死小鼠后留取心脏及血浆。采用生化仪检测血浆肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes,CK-MB)和乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase,LDH)水平;HE染色观察心肌结构;采用比色法检测心肌氧化应激损伤标志物丙二醛(malondialdehyde,MDA)、还原型谷胱甘肽(glutathione,GSH)、氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione,GSSG)含量及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性;Western blot检测心肌核转录因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2,Nrf2)及下游靶基因的蛋白水平。**结果** 模型组小鼠72 h生存率仅20%,而治疗组小鼠有80%。相比空白组,模型组血浆CK-MB和LDH含量均上升,小鼠心肌细胞出现水肿,排列紊乱。模型组左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)和左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening,LVFS)均下降($P<0.01$);MDA和GSSG含量明显增加,GSH减少且SOD活性降低($P<0.01$);Nrf2、血红素加氧酶1(heme oxygenase,HO-1)及SOD2蛋白表达下降($P<0.01$)。相比模型组,治疗组小鼠心肌损伤标志物水平降低,心功能有所恢复,心肌结构破坏较轻,氧化应激改善,Nrf2及下游靶蛋白表达均有所增强($P<0.01$)。**结论** DMF可以激活Nrf2抗氧化通路,提高心脏的抗氧化应激能力,对小鼠脓毒症心肌病起到保护作用。

[关键词] 脓毒症心肌病;富马酸二甲酯;氧化应激;Nrf2

[中图法分类号] R542.2;R631.2;R914.4 [文献标志码] A

Effect and mechanism of dimethyl fumarate on septic cardiomyopathy in mice

MIN Weixiang, CHEN Xuejun, MA Dexiang, LIU Yu, LIU Shuting, SHI Mengxi Department of Anesthesiology, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan Province, 610072, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect and mechanism of dimethyl fumarate (DMF) on septic cardiomyopathy in mice. **Methods** Thirty C57/BL6J male mice (22~24 g) aged 8~10 weeks were randomly divided into the blank group, the model group and the treatment group (10 mice in each group). The treatment group had been given intragastric administration of DMF (25 mg/kg) once a day for 7 d, and the other 2 groups were given a gavage of an equal volume of saline. In 1 h after the last time of intragastric administration, half of the mice in the model group and the treatment group were intraperitoneally injected with high-dose (30 mg/kg) lipopolysaccharide (LPS), and half of the mice in the blank group were given an

[基金项目] 四川省医学科学院.四川省人民医院院级课题基金(30305020225)

[通信作者] 陈学均,E-mail:Chenxuejun@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

equal volume of saline to observe the survival rate within 72 h. The remaining mice in the model group and treatment group were intraperitoneally injected with LPS (15 mg/kg) and the blank group was given an equal volume of saline. Transthoracic echocardiography was used to evaluate cardiac function within 24 h. The animals were sacrificed and heart and plasma was collected. The levels of CK-MB and LDH in plasma were detected by biochemical analyzer; HE staining was used to observe the myocardial structure; the contents of MDA, GSH and GSSG and the activity of SOD in heart tissues were detected using colorimetric assay; the protein levels of Nrf2 and its downstream target genes in heart were detected by Western blotting. **Results** The 72 h survival rate of the model group mice was only 20%, while that of the treatment group mice was 80%. Compared with the blank group, the levels of CM-MB and LDH of plasma in the model group increased, and cardiac myocytes were swelling and disordered. LVEF% and FS% both reduced ($P<0.01$); the contents of MDA and GSSG surged, but GSH and SOD activity decreased ($P<0.01$); the protein levels of Nrf2, HO-1 and SOD2 dropped ($P<0.01$). Compared with the model group, the treatment group showed lower levels of myocardial injury markers, improved cardiac function, less damaged myocardial structure and reduced oxidative stress injury, and the protein expression of Nrf2 and its downstream target gene also enhanced ($P<0.01$). **Conclusion** DMF can activate the antioxidant pathway of Nrf2, improve the ability of heart to resist oxidative stress, and play a protective role in septic cardiomyopathy in mice.

[**Key words**] septic cardiomyopathy; dimethyl fumarate; oxidative stress; Nrf2

Supported by the Research Fund of Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital (30305020225). Corresponding author: CHEN Xuejun, E-mail: Chenxuejun@163.com

脓毒症是一种全身性炎症反应综合征,可发展为脓毒症休克及多器官功能障碍综合征[1-2]。脓毒症病程中出现的心功能障碍称为脓毒症心肌病[3]。临床研究显示,罹患心功能障碍的脓毒症患者死亡率为70%~90%,显著高于无心功能不全的脓毒症患者[4-5]。目前对脓毒症诱导的心功能障碍仍缺乏有效的治疗手段。

心脏是人体中的高耗能器官,无时无刻不在消耗氧气生成 ATP 为细胞收缩提供能量,满足全身血液供应。心肌细胞对内环境变化敏感,易遭受氧自由基攻击而影响正常收缩[6]。越来越多的证据表明,氧化应激损伤是脓毒症心肌病的重要发病机制,减轻脓毒症病程中心脏的氧化应激对维持心功能是有利的[6-7]。

核转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2,Nrf2)是体内调节机体氧化还原平衡的重要转录因子,广泛表达于心脏[8]。富马酸二甲酯(dimethyl fumarate,DMF)是一种富马酸衍生物,在临床上多用来治疗多发性硬化症,近来发现它在肝、肾、脑等器官中均表现出抗氧化特性[9]。但其在脓毒症心肌病中的作用尚不明确。本研究通过构建相关模型,探讨 DMF 在脓毒症心肌病中的作用及潜在机制,以期为临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

DMF 和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)购自美国 Sigma-Aldrich 公司;BCA 蛋白浓度测定试剂盒、丙二醛(alondialdehyde,MDA)检测试剂盒、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)和氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)检测试剂盒购自中国碧云天公司;PVDF 转印膜、ECL 发光液购自美国 Millipore 公司;Nrf2 抗体、HO-1 抗体、SOD2 抗体、GAPDH 抗体购自中国 Proteintech 公司;山羊抗兔二抗购自美国 Abcam 公司;生化分析仪购自中国迈瑞公司;Vevo© 2100 超声成像平台购自日本 FUJIFILM 公司。

1.2 动物模型建立与分组

本实验将 30 只 8~10 周龄,体质量 22~24 g 的 C57/BL6J 雄性小鼠(合格证号:0237502,北京维通利华实验动物技术有限公司)饲养于标准清洁级环境,自由饮食饮水,随机等分为空白组、模型组和治疗组。治疗组小鼠灌胃溶解于生理盐水的富马酸二甲酯(25 mg/kg),空白组和模型组小鼠灌胃生理盐水,每天一次,持续 7 天[10-11]。第七天灌胃结束后 1 h,模型

组和治疗组各取一半小鼠腹腔注射大剂量 LPS(30 mg/kg),空白组给予生理盐水,观察 72 h 内的生存情况[12-13]。在剩余模型组和治疗组小鼠的腹腔注射 LPS(15 mg/kg)诱导脓毒症,空白组给予生理盐水。采用经胸心脏超声评估 24 h 心功能,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)低于 50%则认为脓毒症心肌病小鼠模型构建成功。24 h 后处死模型组、治疗组和空白组剩余的小鼠,留取心脏和血浆。

1.3 经胸心脏超声

小鼠经 1%~2%(体积分数)的异氟醚麻醉诱导后,仰卧位固定于恒温板上,胸前区脱毛,稳定小鼠心率在 400~500 次/min,设置超声探头的探测深度为 15 mm。找到胸骨旁左心室短轴切面,记录并分析小鼠左室射血分数和左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening,LVFS)。

1.4 肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes, CK-MB)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平测定

小鼠血液样本 2 500 r/min 于 4 ℃离心 10 min,收集上清置于全自动生化仪进行检测。

1.5 心脏组织 HE 染色

取各组小鼠新鲜心脏左室组织块,置入 4%多聚甲醛固定 24 h,乙醇梯度脱水,石蜡包埋,切成 5 μm 切片,烘干脱蜡后,HE 染色后在显微镜下观察小鼠心脏组织形态学变化。

1.6 MDA、SOD、GSH 及 GSSG 检测

各组小鼠分别取 20 mg 心肌组织,加入裂解液匀浆,10 000×*g* 离心 10 min 取上清。分别按照 MDA 检测试剂盒、SOD 检测试剂盒、GSH 检测试剂盒和 GSSG 检测试剂盒说明进行操作。所有操作均在 4℃条件下进行,上清液蛋白浓度使用 BCA 法定量校正后得到 MDA、GSH 和 GSSG 含量及 SOD 活性。

1.7 蛋白免疫印迹

制备小鼠心肌组织匀浆,对裂解后的蛋白上清进行定量,取 20 μg 样品行 SDS-PAGE 凝胶电泳蛋白分离,将 PVDF 膜用 5%白蛋白在室温下封闭 1 h。分别加入 Nrf2、HO-1 和 SOD2 一抗溶液,在 4℃摇床孵育过夜。次日,TBST 洗膜 3 次,加入二抗溶液室温摇床孵育,TBST 洗膜 3 次后使用 ECL 法显影。用 Image J(NIH)软件计算各目的蛋白表达量,使用内参蛋白 GAPDH 表达进行上样量校正,得到各目的蛋白的相对表达量。

1.8 统计学分析

采用 GraphPad Prism7.0 进行数据分析。所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 呈现,使用非配对双尾 Student' *t* 检验对两组之间计量资料进行分析,使用重复测量单因素方差分析多组数据进行分析,$P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 富马酸二甲酯对 LPS 诱导的生存率及心脏的影响

给予大剂量 LPS 时,模型组小鼠存活率仅 20%,治疗组的小鼠存活率为 80%,说明 DMF 改善了 LPS 引起的脓毒症致死(图 1)。给予 LPS(15 mg/kg)24 h 后,模型组小鼠出现明显的心功能障碍,左室射血分数和短轴缩短率均明显下降($P<0.01$,图 2A、C、D),心肌组织破坏明显,表现为肌纤维排列紊乱,间质水肿及炎症细胞浸润(图 2B),心肌损伤标志物 CK-MB 和 LDH 水平大幅上升($P<0.01$,图 2E、F)。而治疗组小鼠心脏收缩功能有一定恢复($P<0.01$,图 2A、C、D),心肌形态结构相对较好(图 2B),CK-MB 和 LDH 水平有一定回落($P<0.01$,图 2E、F)。

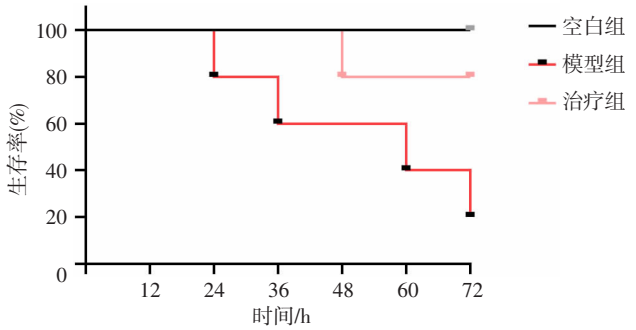


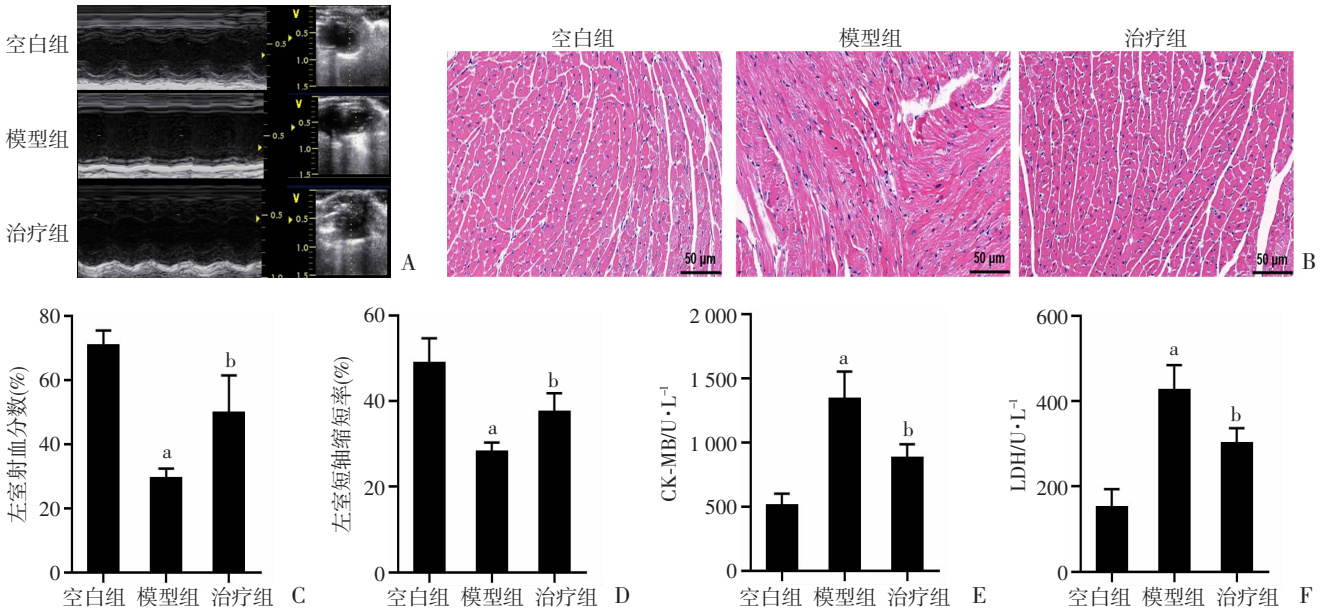
图 1 小鼠 72 h 生存率 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

2.2 富马酸二甲酯减轻脓毒症心肌氧化应激

对比空白组,模型组小鼠脂质过氧化终产物 MDA 含量明显上升,抗氧化酶 SOD 活性明显下降,抗氧化物 GSH 含量下降明显,但氧化型 GSSG 含量上升($P<0.01$,图 3)。而富马酸二甲酯处理的小鼠心脏相比模型组 MDA 和 GSSG 含量减少($P<0.01$,图 3A、D),SOD 活性较高($P<0.01$,图 3B),且 GSH 含量上升($P<0.01$,图 3C)。

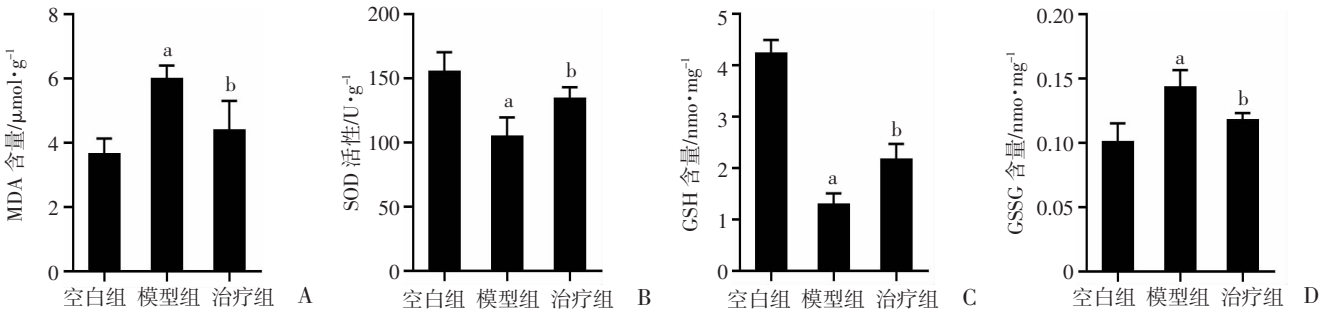
2.3 富马酸二甲酯激动脓毒症心脏中 Nrf2 及下游靶蛋白表达

Western blot 结果显示,模型组小鼠心脏 Nrf2、HO-1 和 SOD2 蛋白表达均低于空白组($P<0.01$)。而治疗组上述蛋白表达明显高于模型组($P<0.01$,图 4)。



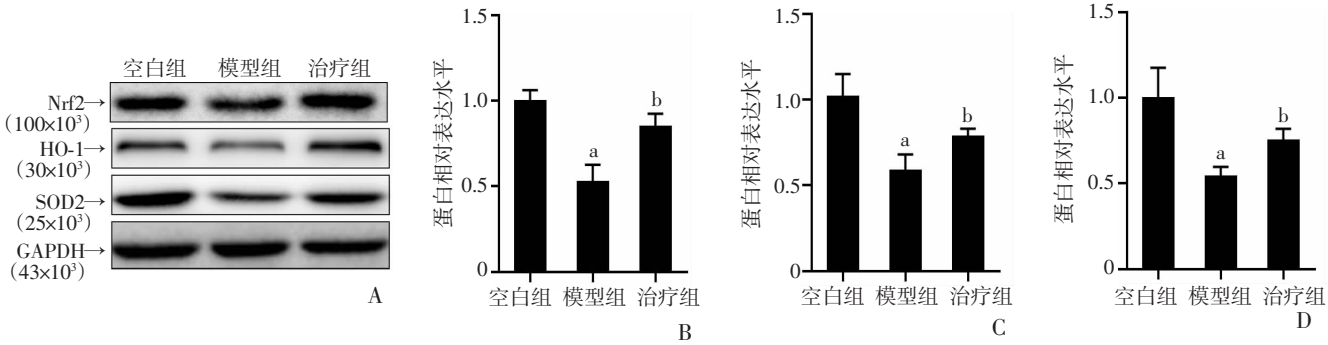
A:小鼠心脏超声;B:小鼠左室切片 HE 染色;C:左室射血分数;D:左室短轴缩短率;E:血浆 CK-MB 水平;F:血浆 LDH 水平
a:$P<0.01$,与空白组比较;b:$P<0.01$,与模型组比较

图 2 小鼠 24 h 心功能、心肌组织结构及心肌损伤标志物对比 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)



A:心肌丙二醛水平;B:心肌超氧化物歧化酶活性;C:心肌还原性谷胱甘肽含量;D:心肌氧化型谷胱甘肽含量 a:$P<0.01$,与空白组比较;b:$P<0.01$,与模型组比较

图 3 各组小鼠氧化应激指标对比 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)



A:代表性的心肌蛋白免疫印迹图;B:Nrf2 蛋白相对表达水平;C:HO-1 蛋白相对表达水平;D:SOD2 蛋白相对表达水平
a:$P<0.01$,与空白组比较;b:$P<0.01$,与模型组比较

图 4 各组小鼠心脏 Nrf2、HO-1 及 SOD2 蛋白表达对比 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

3 讨论

3.1 DMF 改善 LPS 诱导的脓毒症心肌损伤和心功能破坏

脓毒症作为一种全身的应激反应,常伴有心肌损伤的发生,严重时可引起心律失常、心功能不全和心源性休克[5-6]。脓毒症合并心肌损伤的患者预后较差且死亡率较高[2]。本研究中,使用腹腔注射细菌内毒素 LPS 模拟脓毒症病理过程,观察到给予大剂量 LPS 时,小鼠 72 h 死亡率较高;给予较低剂量的 LPS 时,小鼠心脏收缩功能受损伴有心肌结构破坏和心损伤标志物水平增加,认为小鼠脓毒症心肌病模型诱导成功,与文献报道的一致[12]。对于治疗组小鼠,连续 7 d 使用临床实验中已被证明安全浓度的富马酸二甲酯,显著改善了 LPS 诱导的小鼠心功能障碍和心肌损伤,提示富马酸二甲酯是脓毒症心肌病有效的保护制剂。

3.2 DMF 减轻脓毒症心肌氧化应激

DMF 最开始是一种经 FDA 批准的用于多发性硬化症的药物,作为一种有效的免疫调节制剂引起了广泛关注[16]。DMF 介导细胞内防御机制的多个过程,包括 Nrf2/ARE 抗氧化途径、NF-κB 炎症途径以及铁死亡途径[10]。既往研究显示,DMF 通过抗炎抗氧化发挥神经保护作用,促进脑缺血再灌注损伤大鼠认知功能的恢复[17]。也有研究称 DMF 显著减少了缺血再灌注心脏的梗死面积,维持心肌线粒体呼吸[14]。DMF 还可通过激活 SOCS3/JAK1/STAT3 信号通路,抑制肝癌的进展[18]。DMF 在不同组织和器官中的抗氧化特性使本研究组考虑其对于脓毒症心肌也有一定的保护作用。

LPS 刺激诱发的全身炎症反应会导致活性氧爆发最终损伤细胞功能[12, 19]。与文献报道的一致,本研究观察到脓毒症小鼠心脏中产生大量脂质过氧化和蛋白氧化损伤的生物标志物 MDA,同时,细胞内重要的抗氧化物质 SOD 活性和 GSH 水平同时受到抑制[12-13]。而在 DMF 处理的小鼠中,心脏组织的 SOD 活性及 GSH 的含量上升,且 MDA 的含量下降。以上结果都提示 DMF 能够有效抑制脓毒症过程中的心肌氧化应激。

3.3 DMF 激活 Nrf2 抗氧化通路

为进一步探索 DMF 发挥抗氧化应激效应的机制,注意到 DMF 是有效的 Nrf2 激动剂。既往研究发现,DMF 可激活 Nrf2,抑制铁死亡从而改善急性肾损伤[10]。Nrf2 作为一种抗氧化基因表达的核转录因子,在心脏中高表达。生理条件下,Nrf2 与 Keap1 结合,以无活性复合物的形式存在于细胞质中。在低氧或缺血等应激情况下,Nrf2 入核与基因启动子区域的抗氧化反应元件(antioxidant response element,ARE)结合,促进靶基因的表达,如超氧化物歧化酶和血红素加氧酶-1 等[6, 19],已被证实在心肌缺血再灌注损伤、心肌肥大等疾病模型中发挥强大的保护作用[8]。本研究组考虑 DMF 对脓毒症心脏的保护作用是否与激动 Nrf2 调节氧化还原平衡有关,发现 LPS 诱导的小鼠心脏 Nrf2、HO-1 及 SOD2 均低于正常空白组[14, 20],但对接受 DMF 处理的小鼠,上述抗氧化蛋白表达降低的趋势明显被抑制,提示 DMF 激活 Nrf2 上调了上述靶基因的表达。

综上所述,本研究通过构建动物模型并将 DMF 运用于小鼠脓毒症心肌病中,运用多种生物学手段发现 DMF 激活 Nrf2,促进下游抗氧化基因蛋白表达,减轻脓毒症小鼠的心肌氧化应激损伤,改善心脏功能,这对于临床中脓毒症心肌病患者的防治是有意义的。

参考文献:

[1] BEESLEY S J, WEBER G, SARGE T, *et al*. Septic cardiomyopathy[J]. Crit Care Med, 2018, 46(4): 625-634. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002851.

[2] HOLLENBERG S M, SINGER M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(6): 424-434. DOI: 10.1038/s41569-020-00492-2.

[3] SWEENEY T E, KHATRI P. Septic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter[J]. Crit Care Med, 2017, 45(3): 556-557. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002239.

[4] MARTIN L, DERWALL M, AL ZOUBI S, *et al*. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications[J]. Chest, 2019, 155(2): 427-437. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.

[5] EHRMAN RR, SULLIVAN A N, FAVOT M J, *et al*. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 112. DOI: 10.1186/s13054-018-2043-8.

[6] DURAND A, DUBURCQ T, DEKEYSER T, et al. Involvement of mitochondrial disorders in septic cardiomyopathy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 4076348. DOI: 10.1155/2017/4076348.

[7] WANG R Z, XU Y R, FANG Y X, *et al*. Pathogenetic mechanisms of septic cardiomyopathy[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(1): 49-58. DOI: 10.1002/jcp.30527.

[8] TONELLI C, CHIO II C, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29(17): 1727-1745. DOI: 10.1089/ars.2017.7342.

[9] SAIDU N E B, KAVIAN N, LEROY K, *et al*. Dimethyl-fumarate, a two-edged drug: current status and future directions[J]. Med Res Rev, 2019, 39(5): 1923-1952. DOI:

10.1002/med.21567.

[10] YANG Y W, CAI FF, ZHOU N, *et al*. Dimethyl fumarate prevents ferroptosis to attenuate acute kidney injury by acting on NRF2[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(4): e382. DOI: 10.1002/ctm2.382.

[11] 徐桂萍, 朱倩倩, 杨振宇. 富马酸二甲酯减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤及其相关机制研究[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2021, 14(2): 100-106. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2021.02.002.
XU G P, ZHU Q Q, YANG Z Y. Protective effect of dimethyl fumarate on myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats and its mechanism[J]. Chin J Crit Care Med Electron Ed, 2021, 14(2): 100-106. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2021.02.002.

[12] LI Y, FENG Y F, LIU X T, *et al*. Songorine promotes cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2 induction during sepsis [J]. Redox Biol, 2021, 38: 101771. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101771.

[13] TAN Y, WAN HH, SUN M M, *et al*. Cardamonin protects against lipopolysaccharide-induced myocardial contractile dysfunction in mice through Nrf2-regulated mechanism[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(3): 404-413. DOI: 10.1038/s41401-020-0397-3.

[14] ASHRAFIAN H, CZIBIK G, BELLAHCENE M, *et al*. Fumarate is cardioprotective via activation of the Nrf2 antioxidant pathway[J]. Cell Metab, 2012, 15(3): 361-371. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.01.017.

[15] LIEBMANN M, KORN L, JANOSCHKA C, *et al*. Dimethyl fumarate treatment restrains the antioxidative capacity of T cells to control autoimmunity[J]. Brain, 2021, 144(10): 3126-3141. DOI: 10.1093/brain/awab307.

[16] 于庆,王星童, 罗鹏飞, 等. 富马酸二甲酯在人体自身免疫疾病中的临床应用进展[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(11): 1718-1722. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.11.026.
YU Q, WANG X T, LUO P F, et al. Clinical application of dimethyl fumarate in human autoimmune diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 33(11): 1718-1722. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.11.026.

[17] 查宗怡, 楚兰, 李媛, 等. 富马酸二甲酯对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(2): 201-205.
ZHA Z Y, CHU L, LI Y, *et al*. Effects of dimethyl fumarate on cerebral I/R injury in rats[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2022, 24(2): 201-205.

[18] LIU H, FENG X D, YANG B, *et al*. Dimethyl fumarate suppresses hepatocellular carcinoma progression *via* activating SOCS3/JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(8): 4713-4725.

[19] PIZZINO G, IRRERA N, CUCINOTTA M, *et al*. Oxidative stress: harms and benefits for human health[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 8416763. DOI: 10.1155/2017/8416763.

[20] FORMAN H J, ZHANG H Q. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(9): 689-709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1.

(**收稿**:2022-05-19;**修回**:2022-08-02)

(编辑 刘秋池)