·论著·

丰富环境对缺血性卒中大鼠缺血半暗带区葡萄糖代谢的影响

朱慧艳，陈敏
（新疆维吾尔自治区人民医院康复医学科，乌鲁木齐 830001）

摘要 **目的** 探讨丰富环境饲养对缺血性卒中（IS）大鼠半暗带区葡萄糖代谢的影响。**方法** 经大脑中动脉缺血构建SD大鼠IS模型，随机分组后以不同条件饲养，按计划给药，连续21 d。采用神经功能评分和TTC染色评估大鼠IS症状，采用高效液相色谱与Western blotting检测葡萄糖代谢指标与相关蛋白表达。**结果** 与模型组相比，丰富环境组大鼠IS症状明显改善，葡萄糖代谢指标含量与相关蛋白表达增加。与阳性药组相比，阳性药+丰富环境组大鼠IS症状进一步改善，葡萄糖代谢指标与相关蛋白表达进一步提高。**结论** 丰富环境饲养能够明显改善大鼠IS症状，其机制可能与葡萄糖代谢水平提高相关。

关键词 丰富环境；缺血性卒中；葡萄糖代谢；尼莫地平；缺血半暗带
中图分类号 R743.3 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）04-0328-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250410.0903.006
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.04.008

Effects of enriched environment on glucose metabolism in ischemic penumbra in rats with ischemic stroke

ZHU Huiyan，CHEN Min
（Department of Rehabilitation Medicine，People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region，Urumqi 830001，China）

Abstract **Objective** To investigate the effect of an enriched environment on glucose metabolism in the ischemic penumbra of rats with ischemic stroke（IS）. **Methods** SD rats were subjected to middle cerebral artery ischemia to establish an IS model. The rats were randomly grouped and housed under different conditions with scheduled drug administration for 21 consecutive days. Neurological function scores and TTC staining were used to assess animal IS symptoms，whereas HPLC and Western blotting were used to detect glucose metabolic indicators and related protein expression，respectively. **Results** Compared to the model group，rats in the enriched environment group showed significant improvement in IS symptoms，with increased levels of glucose metabolic indicators and related protein expression. Compared to the positive drug group，rats in the positive drug+enriched environment group showed further improvement in IS symptoms，and the levels of glucose metabolic indicators and related protein expression were further enhanced. **Conclusion** Enriched environment can significantly improve IS symptoms in rats，and its mechanism may be related to an increase in glucose metabolic levels.

Keywords enriched environment；ischemic stroke；glucose metabolism；nimodipine；ischemic penumbra

大脑中枢调控作用依赖于脑区葡萄糖代谢[1]。缺血性卒中（ischemic stroke，IS）会造成葡萄糖代谢抑制。由于内源性修复机制，缺血半暗带区会建立大量的侧支循环[2]，但缺血核心区会释放炎性细胞因子或传递凋亡信号，诱导缺血半暗带区演变为梗死区。缺血半暗带区葡萄糖代谢对IS康复至关重要。丰富环境饲养能模拟人类多元环境辅助康复措施，丰富环境治疗可促进IS患者神经再生与神经功能改善[3-4]。然而，葡萄糖代谢在丰富环境改善IS损伤中的作用鲜有报道。因此，本研究拟通过大脑中动脉缺血构建大鼠IS模型，探讨丰富环境饲养干预对IS大鼠缺血半暗带区组织中葡萄糖代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物：80只SPF级SD大鼠，7周龄，体重160~180 g，由新疆医科大学动物实验中心提供。饲养于SPF级实验室。本研究动物实验均经我院伦理委员会审核批准。

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2022D01C125）
作者简介：朱慧艳（1987-），女，主治医师，硕士.
通信作者：朱慧艳，E-mail：18690880975@163.com
收稿日期：2024-03-26
网络出版时间：2025-04-10 13:14:08

1.1.2　药物与试剂：尼莫地平片（广东华南药业集团有限公司）；L3600线栓（广州佳灵生物技术有限公司）；TTC试剂（美国Sigma-Aldrich公司）；ATP、ADP、AMP标准品（中国食品药品检定研究院）；抗葡萄糖转运蛋白1（glucose transporter 1，GLUT1）抗体、抗磷酸果糖-2-激酶/果糖-2，6-双磷酸酶3（6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2，6-bisphosphatase 3，PFKFB3）抗体、抗己糖激酶2（hexokinase 2，HK2）抗体、乳酸脱氢酶A（lactate dehydrogenase A，LDHA）抗体、抗磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1（3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1，PDK1）抗体、抗丙酮酸激酶同工酶2（pyruvate kinase M2，PKM2）抗体、抗β-actin抗体（北京博奥森生物技术有限公司）；HRP标记山羊抗兔/鼠二抗（上海碧云天生物技术股份有限公司）。

1.2　方法

1.2.1　大鼠IS模型构建[5-6]与分组：选择12只SD大鼠作为假手术组，其余68只用于构建IS模型。以腹腔注射2%戊巴比妥钠（0.2 mL/100 g）麻醉大鼠，仰卧位固定，颈部消毒，分离出各条颈动脉。夹闭颈总动脉，颈总动脉切开，经颈总动脉插入线栓，前进至大脑中动脉。缺血2 h，拔出线栓，缝合伤口。假手术组仅麻醉后分离颈动脉。模型构建后24 h，进行神经功能评分，取神经功能中度损伤大鼠，分为模型组、阳性药组、丰富环境组、阳性药+丰富环境组，每组12只，淘汰剩余大鼠。

1.2.2　神经功能评分：模型构建24 h及干预21 d时，对各组大鼠进行神经功能评分，包括运动实验（6分）、感觉实验（2分）、平衡木实验与反射丧失（6分）、不正常运动实验（4分），总计18分，动物死亡记为18分。将神经功能损伤分为轻度损伤（≤6分）、中度损伤（7~12分）与重度损伤（≥13分）。

1.2.3　大鼠给药与饲养：假手术组、模型组、阳性药组大鼠饲养在标准环境中。阳性药组与阳性药+丰富环境组给予尼莫地平治疗（20 mg/kg，1次/d，口服），连续21 d。丰富环境组与阳性药+丰富环境组饲养于丰富环境，整个系统体积40 cm × 30 cm × 60 cm，配备跑轮、爬梯、暗室、翘板、链条等玩具，每3 d场景重新整理，每天给予舒缓音乐播放及多色光照射2 h[7]。

1.2.4　TTC染色：丰富环境治疗21 d后，处死各组大鼠并取完整脑组织，冷冻后沿冠状面切片，共5片，每片厚约2 mm。将切片放入2% TTC染色液中，37 ℃水浴中染色30 min，每5 min翻动切片1次。按顺序排列切片并拍照。

1.2.5　高效液相色谱法检测葡萄糖代谢：（1）供试品溶液配制，取缺血半暗带区组织，加入高氯酸溶液匀浆后离心，吸取上清液，调节pH至中性，离心吸取上清液，经0.45 μm微孔滤膜过滤；（2）对照品溶液配制，分别取10.25 mg ATP，10.38 mg ADP，10.13 mg AMP，用4 ℃超纯水定容，使ATP、ADP和AMP浓度分别为51.25、51.90、50.65 μg/mL。将混合对照品溶液用4 ℃超纯水按2、2.5、5、10、50、100倍梯度稀释；（3）液相仪器条件，采用1260 Infinity Ⅱ脱气机，1260 Infinity Ⅱ四元泵，1260 Infinity Ⅱ自动进样器，1260 Infinity Ⅱ高容量柱温箱，G1365A/B二极管阵列检测器，OpenLab ChemStation色谱数据工作站。色谱柱为Waters Bridge系列C18反相色谱柱（4.6 mm × 150 mm，5 μm），流动相为磷酸盐缓冲液（28.6 g Na_2HPO_4，10.9 g KH_2PO_4，0.8 g TBABr，2 L纯化水）-甲醇（95 ∶ 5），检测波长259 nm，流速1.0 mL/min，柱温20 ℃，进样量10 μL；（4）计算方法，以ATP、ADP、AMP浓度（X μg/mL）为横坐标，色谱峰面积（Y）为纵坐标，作回归曲线，计算ATP、ADP、AMP浓度与能量负荷（energy charge，EC）值。

1.2.6　Western blotting检测葡萄糖代谢相关蛋白表达：取缺血半暗带区组织匀浆，收集混悬液，12 000 r/min离心10 min，将上清液与上样缓冲液混合，沸水浴10 min制备成待测样品。蛋白上样行SDS-PAGE电泳，凝胶转膜，加入一抗，4 ℃孵育12 h。清洗后，滴加HRP标记的二抗稀释液，室温孵育2 h。清洗后，化学发光显色。采用ImageJ 6.0软件计算各蛋白条带灰度值。

1.3　统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，当数据满足正态分布，采用单因素方差分析比较，组间两两比较使用Tukey检验；若数据不满足正态分布，则采用独立样本Mann-Whitney检验比较。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　丰富环境对大鼠脑梗死面积与神经功能评分的影响

TTC染色及神经功能评分结果显示，假手术组大鼠未见脑梗死区域，神经功能评分为0。模型组大鼠可见脑梗死区域（占比30.64% ± 2.94%），出现神经功能损伤（评分8.08 ± 1.44）。为了验证模型的可靠性，以尼莫地平作为阳性药。与模型组相比，阳性药组、丰富环境组大鼠脑梗死面积占比降低（21.46% ± 2.26%，24.64% ± 3.17%），神经功能评分减少（4.58 ± 1.24，5.42 ± 1.68），差异有统计学意义（$P < 0.05$）。与阳性药组相比，阳性药+丰富环境组大鼠脑梗死面积占比降低（14.47% ± 3.36%），神经功能评分减少（2.83 ± 1.03），差异有统计学意义（$P < 0.05$）。见图1。

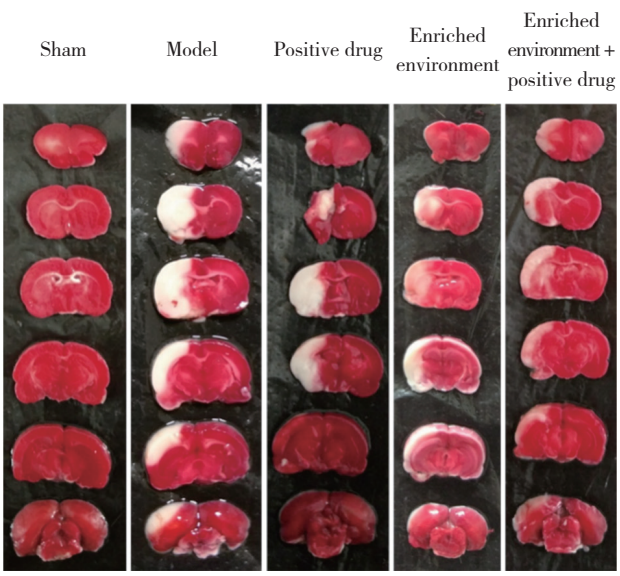


图1　各组大鼠脑梗死区域染色

Fig.1　Staining of cerebral infarction areas among different groups of rats

2.2　丰富环境对缺血半暗带区ATP、ADP、AMP含量的影响

高效液相色谱检测结果显示，与假手术组相比，模型组ATP、ADP与AMP含量减少，EC降低，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。与模型组相比，丰富环境组ATP、ADP与AMP含量增加，EC增加，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。与阳性药组相比，阳性药+丰富环境组ATP、ADP与AMP含量进一步增加，差异有统计学意义（$P < 0.05$），但EC未见明显变化。见表1。

2.3　丰富环境对缺血半暗带区葡萄糖代谢相关蛋白的影响

Western blotting结果显示，与假手术组相比，模型组GLUT1、PFKFB3、PDK1与PKM2蛋白表达增加，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。与模型组相比，丰富环境组GLUT1、PFKFB3、HK2、LDHA、PDK1与PKM2蛋白表达增加，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。与阳性药组相比，阳性药+丰富环境组GLUT1、PFKFB3、HK2、LDHA、PDK1与PKM2 蛋白表达增加，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。见表2、图2。

3　讨论

IS属于高发的神经血管性疾病，治疗的关键是恢复缺血区血供[8]。本研究通过大鼠脑缺血2 h后拔出线栓恢复缺血区血供，模拟了临床上的溶栓治疗。然而，由于脑组织的脆弱性，突然的血氧增加会加重缺血核心区附近损伤。本研究结果显示，模型组大鼠脑缺血2 h后血供即恢复，至缺血造模后21 d仍有较大面积脑梗死区域，且神经功能明显损伤。丰富环境通过增设多种玩具，提供舒适的生存环境，以及某些强制手段刺激，模拟临床患者接受的康复训练。研究[9-10]证实，丰富环境可增强IS大鼠突触再生，调控神经炎症反应，调节能量代谢。本研究发现，与模型组相比，丰富环境饲养明显减少了模型大鼠脑梗死面积，改善了神经功能。

表1　各组大鼠缺血半暗带区组织中ATP、ADP、AMP含量比较

Tab.1　Comparison of ATP，ADP，and AMP content in the penumbra region of ischemic tissue among rats of different groups

Item	Sham group	Model group	Positive drug group	Enriched environment group	Enriched environment+positive drug group
ATP（μg/g）	18.81 ± 1.02	9.86 ± 1.85[1)]	13.93 ± 0.92[2)]	12.56 ± 1.28[2)]	17.23 ± 1.08[2),3)]
ADP（μg/g）	171.41 ± 7.41	68.14 ± 10.61[1)]	147.87 ± 5.93[2)]	141.58 ± 9.80[2)]	168.25 ± 6.13[2),3)]
AMP（μg/g）	50.10 ± 1.65	38.13 ± 7.17[1)]	45.02 ± 4.15[2)]	44.04 ± 2.06[2)]	48.77 ± 2.38[2),3)]
EC	0.43 ± 0.00	0.38 ± 0.00[1)]	0.42 ± 0.01[2)]	0.42 ± 0.00[2)]	0.43 ± 0.00[2)]

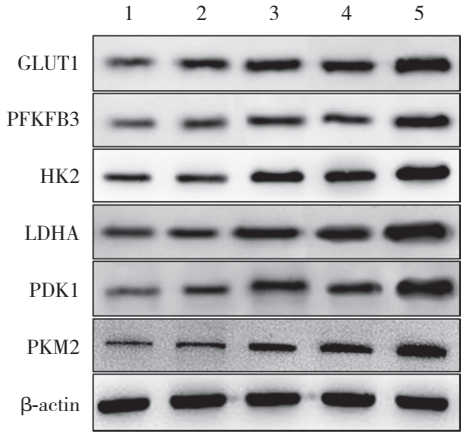
1）$P < 0.05$ vs. sham group；2）$P < 0.05$ vs. model group；3）$P < 0.05$ vs. positive drug group.

表2　各组大鼠缺血半暗带区组织中葡萄糖代谢相关蛋白表达水平比较

Tab.2　Comparation of the expression levels of glucose metabolism-related proteins in the penumbra region of ischemic tissue among rats of different groups

Item	Sham group	Model group	Positive drug group	Enriched environment group	Enriched environment+positive drug group
GLUT1/β-actin	0.20 ± 0.05	0.34 ± 0.04[1)]	0.66 ± 0.13[2)]	0.56 ± 0.06[2)]	0.94 ± 0.14[2),3)]
PFKFB3/β-actin	0.19 ± 0.03	0.25 ± 0.02[1)]	0.61 ± 0.12[2)]	0.42 ± 0.08[2)]	0.84 ± 0.10[2),3)]
HK2/β-actin	0.22 ± 0.04	0.25 ± 0.05	0.58 ± 0.03[2)]	0.54 ± 0.05[2)]	0.98 ± 0.09[2),3)]
LDHA/β-actin	0.30 ± 0.02	0.31 ± 0.04	0.71 ± 0.07[2)]	0.58 ± 0.05[2)]	1.15 ± 0.14[2),3)]
PDK1/β-actin	0.15 ± 0.02	0.24 ± 0.04[1)]	0.58 ± 0.07[2)]	0.46 ± 0.06[2)]	1.08 ± 0.16[2),3)]
PKM2/β-actin	0.09 ± 0.0	0.15 ± 0.03[1)]	0.49 ± 0.06[2)]	0.50 ± 0.06[2)]	0.85 ± 0.09[2),3)]

1) $P < 0.05$ vs. sham group; 2) $P < 0.05$ vs. model group; 3) $P < 0.05$ vs. positive drug group.



1, sham group; 2, model group; 3, positive drug group; 4, enriched environment group; 5, enriched environment+positive drug group.

图2　各组大鼠缺血半暗带区组织中葡萄糖代谢相关蛋白表达

Fig.2　Glucose metabolism-related protein expression in the penumbra region of ischemic tissue among different groups

葡萄糖代谢异常属于局部梗死病理变化的起点。有氧条件下，葡萄糖被完全分解、代谢生成二氧化碳和水，产生的ATP用于脑组织能量供给。IS会造成糖氧供应缺乏，导致ATP产生减少，其水解产物AMP和ADP也会随之降低，能量负荷EC值下降，产生局部能量耗竭，形成自正常组织区域向缺血半暗带区至脑梗死核心区神经元ATP不断减少的状态，诱发细胞死亡[11]。本研究采用高效液相色谱检测了大鼠脑缺血半暗带区ATP、ADP与AMP含量的变化情况。结果显示，与模型组相比，丰富环境组ATP、ADP与AMP含量明显增加。证实了丰富环境饲养可提高葡萄糖代谢，维持神经元的正常生理功能。

缺氧条件下，神经元倾向于通过糖酵解产生ATP，消耗更多的葡萄糖，因此需要更多的葡萄糖供应[12]。GLUT1负责转运葡萄糖至中枢神经系统，其表达增加可提高葡萄糖供应，帮助缺血半暗带区组织神经元代谢转变，有助于缺血半暗带区能量代谢恢复[13]。PFKFB3属于糖酵解调节酶，IS能引发凋亡信号，抑制PFKFB3蛋白表达，逆转缺血半暗带区神经元糖酵解，造成能量产物减少。研究[14]显示，亚低温治疗可提高GLUT1与PFKFB2蛋白表达，提高糖酵解水平，减少IS大鼠脑梗死面积。本研究结果显示，丰富环境明显提高了GLUT1与PFKFB3蛋白表达水平。同时，本研究还评估了糖酵解过程中相关蛋白酶（HK2、LDHA、PDK1、PKM2）的表达水平。结果显示，与模型组相比，丰富环境组大鼠HK2、LDHA、PDK1、PKM2蛋白表达增加。表明丰富环境饲养提高了葡萄糖代谢水平。此外，与阳性药组相比，阳性药+丰富环境组葡萄糖代谢水平进一步提高，说明丰富环境与尼莫地平发挥了协同作用。值得注意的是，与假手术组相比，模型组GLUT1、PFKFB3蛋白表达增加，可能与适应性修复机制相关。然而，与假手术组相比，模型组ATP、ADP及AMP含量却减少，提示适应性修复难以逆转IS损伤。

综上所述，丰富环境对IS模型大鼠神经功能损伤具有明显的改善作用，其机制可能与提高缺血半暗带区葡萄糖代谢水平有关。然而，本研究也存在一定局限性，关于正常组织、缺血半暗带区与缺血核心区神经元中葡萄糖代谢水平的差异需要进一步探索。

参考文献：

[1] LI J, HUANG J, HE YW, et al. The protective effect of gastrodin against the synergistic effect of HIV-Tat protein and METH on the blood-brain barrier via glucose transporter 1 and glucose transporter 3

[J]. Toxicol Res, 2021, 10(1): 91-101. DOI: 10.1093/toxres/tfaa102.
[2] LIU F, LU JF, MANAENKO A, et al. Mitochondria in ischemic stroke: new insight and implications [J]. Aging Dis, 2018, 9(5): 924-937. DOI: 10.14336/AD.2017.1126.
[3] ZHANG YG, QIU S, PANG Y, et al. Enriched environment enhances angiogenesis in ischemic stroke through SDF-1/CXCR4/AKT/mTOR pathway [J]. Cell Signal, 2024, 124: 111464. DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111464.
[4] 刘达, 韩小钗, 王子良, 等. 丰富环境下多重任务导向机器人训练对脑卒中患者步行功能和日常生活活动能力的干预效果 [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(5): 407-412. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.05.005.
[5] LONGA EZ, WEINSTEIN PR, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84.
[6] 刘宏, 易娅静, 代巧妹, 等. 左归丸对大鼠缺血后脑损伤的神经元保护机制 [J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(1): 9-13. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2021.01.002.
[7] XIE HY, YU KW, ZHOU NY, et al. Enriched environment elicits proangiogenic mechanisms after focal cerebral ischemia [J]. Transl Stroke Res, 2019, 10(2): 150-159. DOI: 10.1007/s12975-018-0629-8.
[8] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2023 [J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(6): 684-711. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.06.010.
[9] BRIONES TL, WOODS J, ROGOZINSKA M. Decreased neuroinflammation and increased brain energy homeostasis following environmental enrichment after mild traumatic brain injury is associated with improvement in cognitive function [J]. Acta Neuropathol Commun, 2013, 1: 57. DOI: 10.1186/2051-5960-1-57.
[10] KANG HE, CHOI DH, KIM SK, et al. Alteration of energy metabolism and antioxidative processing in the hippocampus of rats reared in long-term environmental enrichment [J]. Dev Neurosci, 2016, 38(3): 186-194. DOI: 10.1159/000446772.
[11] LIANG SX, JIANG XF, ZHANG QQ, et al. Abnormal metabolic connectivity in rats at the acute stage of ischemic stroke [J]. Neurosci Bull, 2018, 34(5): 715-724. DOI: 10.1007/s12264-018-0266-y.
[12] YE L, JIANG Y, ZHANG MM. Crosstalk between glucose metabolism, lactate production and immune response modulation [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2022, 68: 81-92. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.11.001.
[13] CHEN X, QIAN W, ZHANG Y, et al. Ginsenoside CK cooperates with bone mesenchymal stem cells to enhance angiogenesis post-stroke via GLUT1 and HIF-1α/VEGF pathway [J]. Phytother Res, 2024, 38(8): 4321-4335. DOI: 10.1002/ptr.8235.
[14] LUO M, LI QP, DONG WB, et al. Evaluation of mild hypothermia therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy on brain energy metabolism using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4): 1219-1224. DOI: 10.3892/etm.2014.1884.

（编辑　王又冬）

（上接第327页）

10.1212/NXI.0000000000001133.
[4] ZHANG Y, HOU B, LIANG P, et al. TRPV1 channel mediates NLRP3 inflammasome-dependent neuroinflammation in microglia [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(12): 1159. DOI: 10.1038/s41419-021-04450-9.
[5] CEVIKBAS F, WANG X, AKIYAMA T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1 [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(2): 448-460. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.048.
[6] 谢文娟, 赵雅妮, 龙雪麟, 等. 实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型的构建 [J]. 成都医学院学报, 2023, 18(3): 273-277. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2023.03.001.
[7] KONO DH, URBAN JL, HORVATH SJ, et al. Two minor determinants of myelin basic protein induce experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice [J]. J Exp Med, 1988, 168(1): 213-227. DOI: 10.1084/jem.168.1.213.
[8] 张丽红, 郭敏芳, 张慧宇, 等. 黄芪糖蛋白对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠血脑屏障作用的研究 [J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(10): 878-882. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2019.10.004.
[9] FETTIG NM, ROBINSON HG, ALLANACH JR, et al. Inhibition of Th1 activation and differentiation by dietary guar gum ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Cell Rep, 2022, 40(11): 111328. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111328.
[10] BETTELLI E, KORN T, OUKKA M, et al. Induction and effector functions of T_H17 cells [J]. Nature, 2008, 453(7198): 1051-1057. DOI: 10.1038/nature07036.
[11] TRISTÃO FSM, ROCHA FA, CARLOS D, et al. Th17-inducing cytokines IL-6 and IL-23 are crucial for granuloma formation during experimental paracoccidioidomycosis [J]. Front Immunol, 2017, 8: 949. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00949.
[12] BAGOOD MD, ISSEROFF RR. TRPV1: role in skin and skin diseases and potential target for improving wound healing [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 6135. DOI: 10.3390/ijms22116135.
[13] ROSSI S, MOTTA C, STUDER V, et al. Interleukin-1β causes excitotoxic neurodegeneration and multiple sclerosis disease progression by activating the apoptotic protein p53 [J]. Mol Neurodegener, 2014, 9: 56. DOI: 10.1186/1750-1326-9-56.
[14] WANG M, ZHANG Y, XU M, et al. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 134: 229-238. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004.

（编辑　陈　姜）