

·论著·

DHEA 和 EPEA 对小神经胶质细胞和星形胶质细胞的体外作用研究

张旭东¹,刘浩昂¹,兰 凯¹,廉 婷²,王志浩¹,陈 蕊³,刘碧波¹

(1.西安医学院临床医学院中尼友好拉吉姆医学实验室,陕西 西安 710021;

2.西安医学院临床医学院陕西省呼吸病预防与诊治工程中心,陕西 西安 710021;

3.西安医学院第一附属医院妇产科,陕西 西安 710077)

摘要:目的 探究二十二碳六烯酸单乙醇酰胺(DHEA)和二十碳五烯酸单乙醇酰胺(EPEA)在脊柱外伤后对小神经胶质细胞和星形胶质细胞的作用,旨在为中枢神经性疼痛治疗提供理论依据和实验基础。**方法** 对 DHEA 和 EPEA 采用同时给药和延迟给药两种方式,同时治疗分为 control 组(无血清培养液)、100 ng/ml LPS 组(100 ng/ml LPS),DHEA 组(8 μ mol/L DHEA 及 LPS),EPEA 组(8 μ mol/L EPEA 及 LPS),延迟治疗 Delay control 组加入无血清培养液,Delay LPS 组、Delay DHEA 组、Delay EPEA 组分别加入 100 ng/ml LPS 进行激活,小神经胶质细胞激活 16 h、星形胶质细胞激活 24 h 后加入无血清培养液到 Delay LPS 组,分别加入 8 μ mol/L DHEA 及 8 μ mol/L EPEA 到 Delay DHEA 组和 Delay EPEA 组,观察小神经胶质细胞形态变化、突起百分比、iNOS 及 GFAP 表达。**结果** 与 control 组相比,LPS 处理小神经胶质细胞和星形胶质细胞后细胞胞体变大,突起缩短($P<0.001$),iNOS 表达显著增加[(3.34 \pm 1.06)% vs (67.79 \pm 4.45)%, $P<0.001$],GFAP 表达显著升高[(21.36 \pm 5.17)% vs (40.12 \pm 6.39)%, $P<0.001$];经 EPEA 和 DHEA 同时、延期给药处理后细胞突起恢复($P<0.001$),iNOS 表达显著降低[(35.57 \pm 5.34)%, $P<0.001$],GFAP 表达也显著下降[(23.12 \pm 4.26)%, $P<0.001$]。**结论** DHEA 和 EPEA 在同时、延期给药两种处理下均能改变激活态小神经胶质细胞和星形胶质细胞的形态和状态。

关键词:小神经胶质细胞;星形胶质细胞;DHEA;EPEA;脊柱外伤;形态学

中图分类号:R329.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.22.009

文章编号:1006-1959(2022)22-0055-06

Effects of DHEA and EPEA on Microglia and Astrocytes In Vitro

ZHANG Xu-dong¹,LIU Hao-ang¹,LAN Kai¹,LIAN Ting²,WANG Zhi-hao¹,CHEN Rui³,LIU Bi-bo¹

1.China-Nepal Friendship Medical Research center of Rajiv Kumar Jha, School of Clinical Medicine,

Xi'an Medical University,Xi'an 710021,Shaanxi,China;

2.Prevention and Treatment of Respiratory Disease,School of Clinical Medicine,Xi'an Medical University,

Xi'an 710021,Shaanxi,China;

3.Department of Gynaecology and Obstetrics,the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University,

Xi'an 710077,Shaanxi,China)

Abstract: Objective To investigate the effects of docosahexaenoyl ethanolamide (DHEA) and eicosapentaenoyl ethanolamide (EPEA) on microglia and astrocytes after spinal trauma, aiming to provide theoretical and experimental basis for the treatment of central nervous pain.**Methods** DHEA and EPEA were treated with simultaneous administration and delayed administration, and were divided into control group (serum-free culture medium), 100 ng/ml LPS group (100 ng/ml LPS), and DHEA group (8 μ mol/L DHEA and LPS). EPEA group (8 μ mol/L EPEA and LPS), Delay control group were added with serum-free culture medium, Delay LPS group, Delay DHEA group and Delay EPEA group were activated with 100 ng/ml LPS, respectively. After microglial cells were activated for 16 h and astroglial cells were activated for 24 h, serum-free medium was added to Delay LPS group, 8 μ mol/L DHEA and 8 μ mol/L EPEA were added to Delay DHEA group and Delay EPEA group, respectively. The morphological changes of microglial cells, the percentage of protrusions, the expression of iNOS and GFAP were observed.**Results** Compared with the control group, the cell bodies of microglia and astrocytes treated with LPS became larger, the processes were shortened ($P<0.001$), the expression of iNOS was significantly increased [(3.34 \pm 1.06)% vs (67.79 \pm 4.45)%, $P<0.001$], and the expression of GFAP was significantly increased [(21.36 \pm 5.17)% vs (40.12 \pm 6.39)%, $P<0.001$]. After treatment with EPEA and DHEA at the same time and delayed administration, the cell protrusions recovered ($P<0.001$), the expression of iNOS decreased significantly [(35.57 \pm 5.34)%, $P<0.001$], and the expression of GFAP also decreased significantly [(23.12 \pm 4.26)%, $P<0.001$].**Conclusion** Both DHEA and EPEA can change the morphology and state of activated microglia and astrocytes under simultaneous and delayed administration.

Key words: Microglia; Astrocytes; DHEA; EPEA; Spinal trauma; Morphology

基金项目:1.陕西省教育厅专项科研计划项目(编号:21JK0890、21JP114);2.陕西省西安市未央区科技局项目(编号:202129);3.陕西省科技计划项目(编号:2020JM-613)

作者简介:张旭东(1989.12-),男,陕西汉中,人,博士,讲师,主要从事脑疾病发生发展的分子机制及治疗研究

通讯作者:刘碧波(1968.5-),男,陕西西安,人,博士,副教授,主要从事脊柱损伤的分子机制研究

脊柱外伤 (spine injury, SCI) 是一种严重的损害,会造成运动和感觉降低及其他并发症^[1]。目前治疗神经疼痛的药物包括普瑞巴林、加巴喷丁等^[2,3]。由于中枢神经疼痛在不同阶段有不同的机制,且这些药物都存在严重的副作用。因此,亟须探寻新的治疗药物并了解其作用机制。二十二碳六烯酸单乙醇酰胺 (docosahexaenoyl ethanolamide, DHEA)、二十碳五烯酸单乙醇酰胺 (eicosapentaenoyl ethanolamide, EPEA) 是 Ω -3 多不饱和脂肪酸 DHA、EPA 的衍生物^[4]。DHEA、EPEA 具有抗炎、抗肿瘤效果,然而其中枢神经性疼痛的作用仍然未知^[5]。研究表明^[6],中枢神经疼痛与小神经胶质细胞和星形胶质细胞的状态有密切关系。本研究主要探究 DHEA 和 EPEA 在脊柱外伤后对小神经胶质细胞和星形胶质细胞的作用,旨在为中枢神经性疼痛治疗提供理论依据和实验基础。

1 材料与方法

1.1 材料 DMEM 高糖培养基、GlutaMAX™、HEPEs、胎牛血清 FBS、双抗 (美国英杰生命技术有限公司),多聚赖氨酸 PDL、脂多糖 LPS、Hoechst (美国默克公司),细胞培养皿 (广州杰特生物有限公司),DHEA、EPEA (美国开曼生物科技有限公司),山羊血清、绿色荧光二抗、iNOS、GFAP (美国生命科技有限公司)。

1.2 小神经胶质细胞和星形胶质细胞原代细胞培养

1.2.1 小神经胶质细胞的获取方法 细胞混悬液 4℃ 1500 r 离心 10 min,弃去上清加入 DMEM 重悬后,细胞计数。取用 18 mm 盖玻片置于 12 孔细胞盘,将稀释后的细胞混悬液分别铺于盖玻片上。最后将附着好的 12 孔培养皿置于 37℃,5% CO₂,培养箱培养。

1.2.2 星形胶质细胞的获取 加入 PBS 溶液冲洗 3 次,尽可能去除残留的小神经胶质细胞。之后加入 Trypsin-EDTA 静置于培养箱 5 min,用于分离附着于涂层的星形胶质细胞。4℃ 1500 r 离心 5 min 去除上清液,用 DMEM 重悬后进行细胞计数。最后将细胞混悬液加至放有 18 mm 的盖玻片的 12 孔细胞皿,37℃,5% CO₂,培养箱培养。

1.3 小神经胶质细胞和星形胶质细胞给药处理

1.3.1 小神经胶质细胞和星形胶质细胞同时治疗 将铺好的小神经胶质细胞和星形胶质细胞分为 4 组 (control、100 ng/ml LPS、8 μ mol/L DHEA 和 8 μ mol/L EPEA 组)。control 组加入无血清培养液,100 ng/ml LPS 组加入 100 ng/ml LPS,DHEA 组加入 8 μ mol/L DHEA 及 LPS,EPEA 组加入 8 μ mol/L EPEA、LPS。

1.3.2 小神经胶质细胞和星形胶质细胞延期治疗 与同时治疗一样,将两种细胞分为 4 组 (Delay control、Delay 100ng/ml LPS、Delay 8 μ mol/L DHEA 和 8 μ mol/L EPEA 组)。Delay control 组加入无血清培养液,

Delay LPS 组,Delay DHEA 组,Delay EPEA 组分别加入 100 ng/ml LPS 进行激活,小神经胶质细胞激活 16 h,星形胶质细胞激活 24 h 后,加入无血清培养液到 Delay LPS 组,分别加入 8 μ mol/L DHEA 及 8 μ mol/L EPEA 到 Delay DHEA 组和 Delay EPEA 组。

1.4 免疫荧光 4%PFA 固定 10 min,PBS 清洗细胞 3 次,每次 10 min。小神经胶质细胞染色:用 PBS+0.1% sodium azide+0.2% triton 稀释后的 10% goat serum 加入小神经胶质细胞中室温下培育 1 h,加入第一次一抗 (1:1000)4℃ 过夜,之后加入第一次二抗 (1:400)室温下避光孵育 2 h,PBS 洗 3 次,加入第二次一抗,anti-iNOS (1:200)4℃ 过夜,次日加入第二次二抗 goat anti-mouse (1:1000)室温避光培育 2 h 后 PBS 清洗 3 次。加入 Hoechst (0.02 mg/ml PBS)孵育 2 mins 后 PBS 清洗 3 次,自然风干后使用 PBS-glycerol (1:8)置于载玻片上固定。

1.5 数据分析 小神经胶质细胞激活态的定量分析,使用 Adobe Photoshop CC 2017 合成 iNOS 染色图片与 iba-1 染色图片分析小神经胶质细胞的激活态。每个盖玻片选择 5 个随机区域,采用 Nikon 荧光显微镜拍照。DAPI 显示细胞核染色,GFP 可以观察到 iba-1 染色,M-cherry 表示 iNOS 表达情况。星形胶质细胞的定量分析采用 ImageJ 1.52d 进行分析。

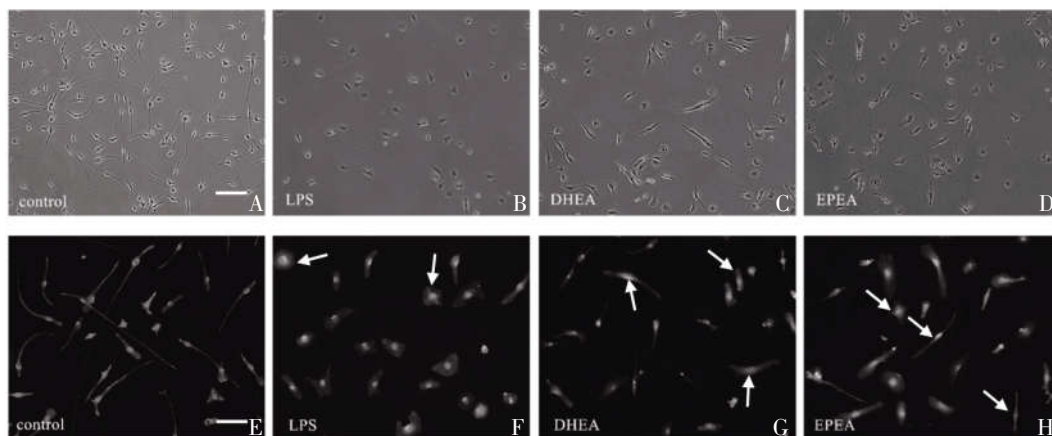
1.6 统计学方法 使用 GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc) 软件分析实验数据,计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用 One-way ANOVA 通过 Tukey's test 多组间检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 表示统计学意义显著, $P < 0.001$ 表示统计学意义极显著。

2 结果

2.1 小神经胶质细胞同时治疗结果

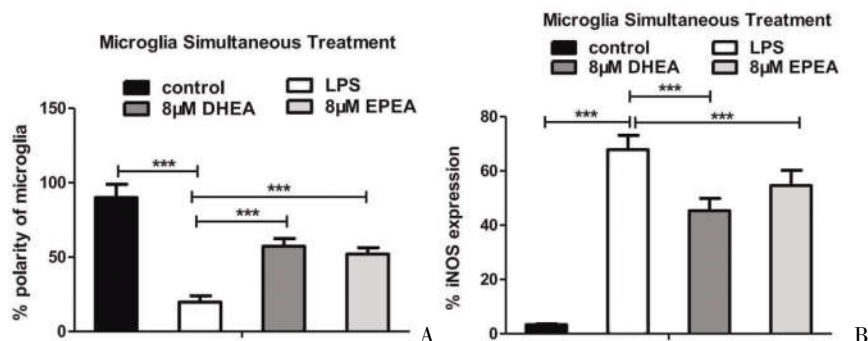
2.1.1 体外同时给药处理小神经胶质细胞形态变化与 control 组相比,LPS 组细胞形态变化非常明显,细胞胞体变大,细胞突起缩短 (图 1A、1B);经 DHEA 和 EPEA 处理后发现细胞形态趋向于 control 组细胞 (图 1C、1D);小神经胶质细胞用 iba-1 抗体染色标记 (图 1E),激活态的小神经胶质细胞用 iNOS 染色标记 (图 1F);经 DHEA 和 EPEA 处理后可观察到箭头所指出的激活态 (图 1G、1H)。

2.1.2 同时给药处理能改变小神经胶质细胞的激活态 经同时给药处理后,LPS 组相比其他组别其细胞突起占比明显降低。control 组占比最高,其次为 DHEA 和 EPEA 组。此外,LPS 组中 iNOS 表达远高于其他 3 组,其次为 EPEA 组,DHEA 组 ($P < 0.001$),见图 2A;在同时给药处理后,DHEA 和 EPEA 都能改变小神经胶质细胞形态,同时可以减少 iNOS 在小神经胶质细胞内的表达,见图 2B。



注:A~D:小胶质细胞在无血清培养液、LPS、LPS+DHEA、LPS+EPEA 处理后细胞形态的变化;E~H:小胶质细胞在四种处理下,分别用 iba-1、DAPI 和 iNOS 染色标记(100 μm)

图 1 体外同时给药处理小神经胶质细胞形态变化



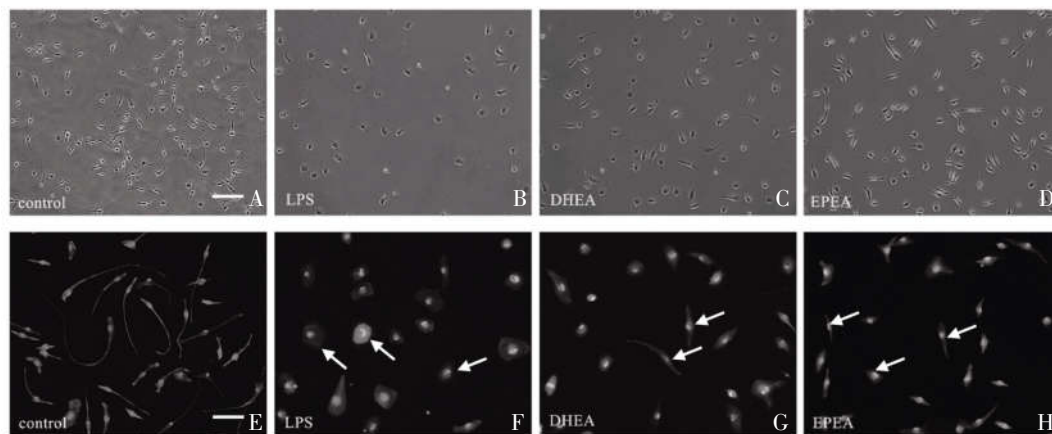
注:A:小神经胶质细胞经同时给药处理后各组突起百分比的变化(*** $P<0.001$);B:小神经胶质细胞经同时治疗处理后各组 iNOS 表达变化(*** $P<0.001$)

图 2 体外同时给药处理能改变小神经胶质细胞的激活态

2.2 小神经胶质细胞延期治疗

2.2.1 延期给药处理能改变小神经胶质细胞的形态
通过观察发现 control 组大部分细胞都有细长的单突起或双突起(图 3A),而 LPS 处理组的细胞体变大、线状突起变粗变短(图 3B);经 8 $\mu\text{mol/L}$ DHEA、8 $\mu\text{mol/L}$ EPEA 处理后,发现大部分细胞有从 LPS

激活的形态变回对照组的形态趋势(图 3C、3D);延期给药方案中 control 组、LPS 组的结果与同时治疗结果相类似(图 3E、3F),经 DHEA、EPEA 处理后细胞形态也能恢复,同时 iNOS 在小神经胶质细胞内的表达显著降低(图 3G、3H)。



注:A~D:小神经胶质细胞在四种处理后细胞形态变化;E~H:小胶质细胞在四种处理处理下,分别用 iba-1、DAPI 和 iNOS 染色标记(100 μm)

图 3 小神经胶质细胞经延期给药处理后细胞形态变化

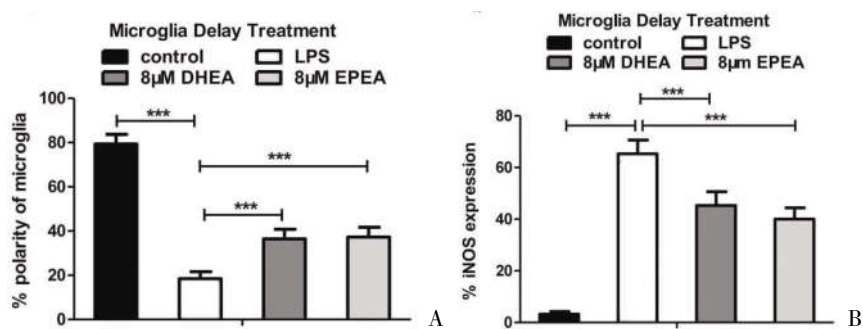
2.2.2 延期给药处理能改变小神经胶质细胞的激活态 经延期治疗后处理,发现 $8\ \mu\text{mol/L}$ DHEA 和 $8\ \mu\text{mol/L}$ EPEA 组带有突出细胞的占比相近,但明显高于 LPS 组(图 4A)。同时 LPS 组小神经胶质细胞的 iNOS 表达明显是最高的,DHEA 组低于 LPS 组,然而却高于 EPEA 组(图 4B)。

2.3 星形胶质细胞同期治疗

2.3.1 同时给药处理能改变星形胶质细胞的形态 与 LPS 处理组相比,control 组的星形胶质细胞有着更

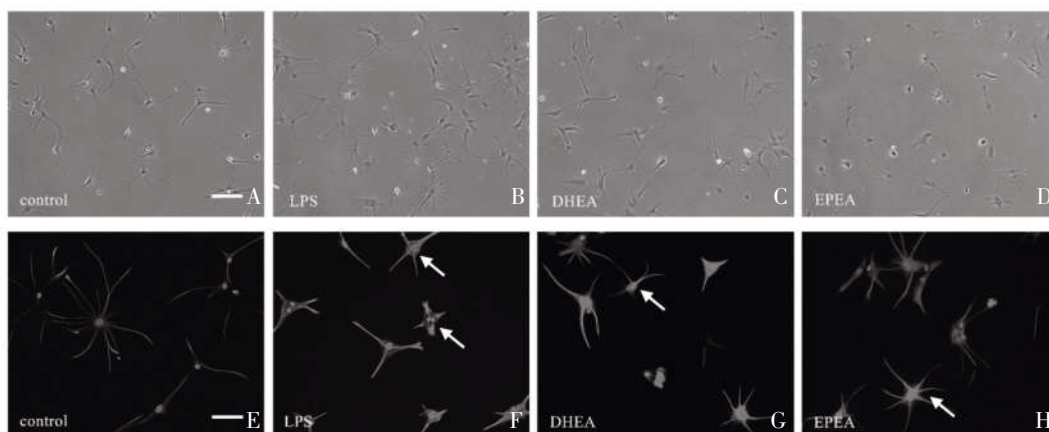
小的胞体和更长的突起(图 5A、5B、5E、5F);经 DHEA、EPEA 处理 24 h 后,DHEA、EPEA 组与 LPS 组相比细胞体缩小,细胞突起加长(图 5C、5D、5G、5H)。

2.3.2 同时给药处理能改变星形胶质细胞 GFAP 的表达 LPS 组中 GFAP 的荧光强度最高,DHEA 组与 EPEA 组 GFAP 荧光强度接近且都低于 LPS 组(图 6)。



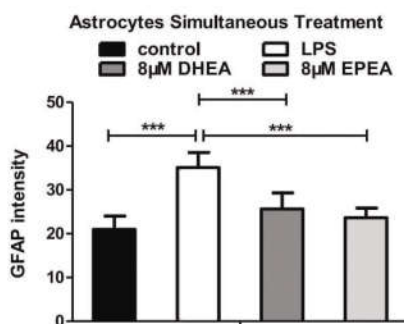
注:A:小神经胶质细胞经延期处理后各组细胞突起百分比的变化(** $P < 0.001$);B:小神经胶质细胞经延期处理后各组 iNOS 表达变化(** $P < 0.001$)

图4 体外延期给药处理能改变小神经胶质细胞的激活态



注:A~D:星形胶质细胞在空白对照、LPS、LPS+DHEA、LPS+EPEA 四种处理后细胞的形态变化;E~H:星形胶质细胞经四种处理后,用 GFAP、DAPI 进行染色标记($100\ \mu\text{m}$)

图5 体外同时给药处理能改变星形胶质细胞的形态



注:*** $P < 0.001$

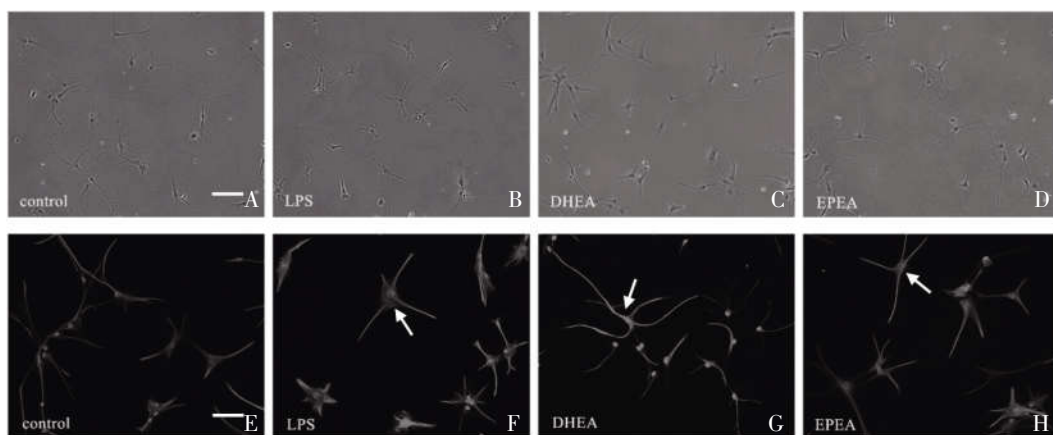
图6 星形胶质细胞同期治疗后 GFAP 表达

2.4 星形胶质细胞延期治疗

2.4.1 延期给药处理能改变星形胶质细胞的形态 与 LPS 组相比,control 组星形胶质细胞有着更小的胞体和更长的突起(图 7A、7B、7E、7F)。同样经 DHEA、EPEA 处理后,星形胶质细胞体更小,突起恢

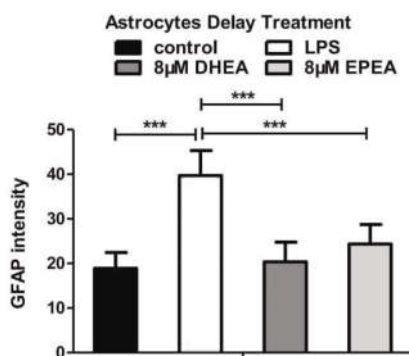
复更长(图 7C、7D、7G、7H)。

2.4.2 延期给药处理能改变星形胶质细胞 GFAP 的表达 延期治疗中 LPS 组 GFAP 的强度明显高于其他组别,DHEA 组 GFAP 的表达与对照组相接近,但是低于 EPEA 组(图 8)。



注:A~D:星形胶质细胞在空白对照、LPS、LPS+DHEA、LPS+EPEA 四种处理后细胞形态的变化;E~H:星形胶质细胞经四种处理后,用 GFAP、DAPI 进行染色标记(100 μm)

图 7 体外延期给药处理星形胶质细胞的状态改变



注:*** $P < 0.001$

图 8 星形胶质细胞延期治疗后 GFAP 表达

3 讨论

DHA 是一种 Ω -3 多不饱和脂肪酸 (Ω -3PUFAs),在脊柱损伤模型中起保护作用^[7-9],同时 DHA 和 EPA 在神经系统中也具有保护神经和促进运动机能的作用^[10]。一项利用成年大鼠脊柱外伤模型的研究发现 EPA 能够促进神经细胞和少突胶质细胞存活^[11]。此外,DHEA 与 DHA 都有抗炎作用^[12]。 Ω -3PUFAs 的消耗可以导致 EPEA 大量累积,而在脊柱外伤后 Ω -3PUFAs 会影响大鼠中甘油酯类 CB 受体的表达,并促进 Ω -3PUFAs 的作用^[13,14]。同时,DHA 和 EPA 乙醇酰胺衍生物 DHEA 和 EPEA 对小神经胶质细胞的细胞因子表达有很好的效果^[15,16]。因此,探究 DHEA 和 EPEA 在中枢神经疼痛的作用机制就显得尤为重要。

生理状态下小神经胶质细胞为长分枝突起且胞体小,而星形胶质细胞在静息阶段是神经元样形态。经 LPS 处理后小神经胶质细胞、星形胶质细胞都呈现出高的激活态状态,细胞胞体变大,但突起数量和长度却最低。经 DHEA 和 EPEA 两种给药处理后两种细胞的激活态降低,同时细胞突起显著增加,趋向于正常细胞形态。对比两种给药方案,发现同时给药处理在本研究中可以保持更多的细胞突起数量,而延期给药处理突起数量的占比相对较低,因此同期治疗方案对细胞形态的保护性更好。已有研究表明在神经病理性疼痛中,小神经胶质细胞活化发生在损伤 24 h 后,星形胶质细胞的活化发生于受损 72 h 后,由此可见星形胶质细胞激活是慢性疼痛的主要原因,而小神经胶质细胞活化是急性疼痛的主要诱

因^[17]。本研究初步探究发现 DHEA 和 EPEA 同时给药处理对小神经胶质细胞效果更好,而延迟给药处理对星形胶质细胞的改变更佳,为合并用药提供了理论可能。脊柱外伤后疼痛受 NF- κ B 炎症因子调控^[18,19]。此外,细胞因子可以增加神经性疼痛,因此对信号通路探究可以对未来治疗方案有更好地理解。通过减少或阻断细胞因子的接收或释放,以达到治疗效果^[20,21]。

综上所述,DHEA 和 EPEA 在同时、延期给药两种处理下均能改变激活态小神经胶质细胞和星形胶质细胞的形态和状态。接下来将进一步深入地研究 DHEA、EPEA 对疼痛治疗的分子机制。

参考文献:

- [1]Shams R,Banik N,Haque A,et al.Implications of enolase in the RANKL-mediated osteoclast activity following spinal cord injury [J].Biocell:Official Journal of the Sociedades Latinoamericanas de Microscopia Electronica,2021,45(6):1453-1457.
- [2]Cavaliere F,Fornarelli A,Bertan F,et al.The tricyclic antidepressant clomipramine inhibits neuronal autophagic flux[J].Scientific Reports,2019,9(1):4881.
- [3]Oliveira RA,Baptista AF,Katia N,et al.Pharmacological treatment of central neuropathic pain: consensus of the Brazilian Academy of Neurology [J].Arquivos de neuro-psiquiatria,2020,78(11):741-752.
- [4]Manzhulo I,Tyrtysnaia A,Kipryushina Y,et al.Docosahexaenoic acid improves motor function in the model of spinal cord injury[J].Neuroscience Letters,2018(1):6-14.
- [5]Grac F,Vpa C,Cpac F,et al.Intuitive eating is associated with elevated levels of circulating omega-3-polyunsaturated fatty acid-derived endocannabinoidome mediators [J].Appetite, 2020,156(1):104973.
- [6]Bradbury EJ,Burnside ER.Moving beyond the glial scar for spinal cord repair[J].Nature Communications,2019,10(1):3879.
- [7]Wu Q,Zhang W,Yuan S,et al.A Single Administration of Riluzole Applied Acutely After Spinal Cord Injury Attenuates Pro-inflammatory Activity and Improves Long-Term Functional Recovery in Rats [J].Journal of Molecular Neuroscience, 2022,72(4):730-740.
- [8]Hajimashhadi Z,Aboutaleb N,Nasirinezhad F.Chronic administration of [Pyr1] apelin-13 attenuates neuropathic pain after compression spinal cord injury in rats[J].Neuropeptides,2017,61(2):15-22.
- [9]Galán AI,Serrano MD,Gómez Soriano J,et al.The role of Omega-3 and Omega-9 fatty acids for the treatment of neuropathic pain after neurotrauma [J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes,2017,1859(9):1629-1635.
- [10]Bini G, Cohen EB, Chiavaccini L, et al. Intravenous dexmedetomidine, morphine, or a combination can result in gall-bladder wall thickening; with no significant association with plasma histamine concentrations [J].Veterinary Radiology And Ultrasound,2022,63(3):319-327.
- [11]Janzadeh A,Karami Z,Hosseini M,et al.The role of CGRP receptor antagonist (CGRP8-37) and Endomorphin-1 combination therapy on neuropathic pain alleviation and expression of Sigma-1 receptors and antioxidants in rats[J].J Chem Neuroanat, 2020,106:101771.
- [12]Idba B,Svk A,Gjh A,et al.Immunomodulating effects of 13- and 16-hydroxylated docosahexaenoyl ethanolamide in LPS stimulated RAW264.7 macrophages[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids,2021,1866(6):158908.
- [13]Novosadova EV,Arsenyeva EL,Manuilova ES,et al.Neuroprotective properties of endocannabinoids N-arachidonoyl dopamine and N-docosahexaenoyl dopamine examined in neuronal precursors derived from human pluripotent stem cells [J].Biochemistry (Moscow),2017,82(11):1367-1372.
- [14]Christoph S,Zhang I,Stefanie K,et al.Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Oxylipins in a Routine Clinical Setting[J].International Journal of Molecular Sciences,2018,19(1): 180.
- [15]Mcdougale DR,Watson JE,Abdeen AA,et al.Anti-inflammatory ω -3 endocannabinoid epoxides [J].Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, 2017,114(30):6034-6043.
- [16]Antonella DJ,Laura B,Jessica R,et al.Alpha-7 Nicotinic Receptors in Nervous System Disorders: From Function to Therapeutic Perspectives[J].Central nervous system agents in Medicinal Chemistry,2017,17(2):100-108.
- [17]Silva C,Jantarada C,Luís Guimares-Pereira.Prevalence of problematic use of opioids in patients with chronic non-cancer pain: a systematic review with meta-analysis [J].Pain Practice, 2021,21(6):715-729.
- [18]Brifault C,Kwon HJ,Campana WM,et al.LRP1 deficiency in microglia blocks neuro-inflammation in the spinal dorsal horn and neuropathic pain processing[J].Glia,2019,67(6):1210-1224.
- [19]Manzhulo IV,Ogurtsova OS,Tyrtysnaia AA,et al.Neuro-microglial interactions in the spinal centers of pain modulation in the neuropathic pain syndrome [J].Neurochemical Journal, 2017,11(2):161-167.
- [20]Wang J,Tu J,Cao B,et al.Astrocytic l-Lactate Signaling Facilitates Amygdala-Anterior Cingulate Cortex Synchrony and Decision Making in Rats[J].Cell Reports,2017,21(9):2407-2418.
- [21]Jha P,Das H.KLF2 in Regulation of NF- κ B-Mediated Immune Cell Function and Inflammation[J].International Journal of Molecular Sciences,2017,18(11):2383.

收稿日期:2022-08-16;修回日期:2022-09-13

编辑/成森