

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002754

丹皮酚通过抑制 miR-155-5p 减轻体外培养心肌细胞受到的缺氧/复氧损伤

刘超¹, 曲杰², 王明娟³, 单伟超¹

(承德医学院附属医院 1. 心脏内科; 2. 肿瘤内科, 承德 067000; 3. 承德医学院形态学实验中心, 承德 067000)

【摘要】目的:探究丹皮酚对受到缺氧/复氧损伤的 H9C2 细胞的影响及其作用机制。**方法:**使用或不使用丹皮酚处理 H9C2 细胞, 并建立体外 H9C2 细胞缺氧/复氧损伤模型。使用 qRT-PCR 检测 miR-155-5p 的相对表达水平, 通过 MTT 和流式细胞术检测 H9C2 细胞的增殖活性和凋亡水平。使用乳酸盐脱氢酶和肌酸激酶对应的 ELISA 试剂盒检测 H9C2 细胞损伤情况。**结果:**丹皮酚显著增强了 H9C2 细胞活性, 减弱了细胞凋亡水平及乳酸盐脱氢酶和肌酸激酶的释放。丹皮酚显著抑制了 H9C2 细胞中 miR-155-5p 的表达。单独抑制 miR-155-5p 产生的效果与丹皮酚一致。同时, 使用丹皮酚处理 H9C2 细胞并向 H9C2 细胞中转移 miR-155-5p mimics 后丹皮酚的效果被过表达的 miR-155-5p 逆转了。**结论:**丹皮酚通过下调 miR-155-5p 水平减弱了缺氧/复氧导致的 H9C2 细胞损伤。

【关键词】丹皮酚; 心肌细胞; miR-155-5p; 缺氧/复氧

【中图分类号】R285.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-04-24

Alleviation of hypoxia/reoxygenation injury of cardiomyocytes cultured *in vitro* with paeonol by inhibiting miR-155-5p

Liu Chao¹, Qu Jie², Wang Mingjuan³, Shan Weichao¹

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University; 3. Morphology Experimental Center, Chengde Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of paeonol on H9C2 cells damaged by hypoxia/reoxygenation and its underlying mechanism. **Methods:** H9C2 cells were pre-treated with paeonol or not, and the hypoxia/reoxygenation injury model of H9C2 cells *in vitro* was established. Expression level of miR-155-5p was measured by qRT-PCR. Proliferation activity and apoptosis level of H9C2 cells were validated using MTT assay and flow cytometry. ELISA kits were used to detect myocardial injury markers creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH). **Results:** Paeonol significantly enhanced the activity of H9C2 cells and decreased the level of apoptosis and the release of CK and LDH after hypoxia/reoxygenation treatment. Paeonol notably inhibited the expression of miR-155-5p in H9C2 cells. It was observed that inhibition of miR-155-5p alone had similar effects on H9C2 cells with paeonol. After paeonol pre-treatment and miR-155-5p mimics transfection at the same time, effects of paeonol on H9C2 cells were reversed by over-expressed miR-155-5p. **Conclusion:** Paeonol can alleviate injuries in H9C2 cells induced by hypoxia/reoxygenation by down-regulating the level of miR-155-5p.

【Key words】paeonol; cardiomyocytes; miR-155-5p; hypoxia/reoxygenation

心肌梗死是最主要的致死致残原因之一, 再灌注治疗是目前对于心肌梗死的标准治疗手段。然

而, 再灌注治疗也可能导致进一步的心肌损伤^[1]。再灌注损伤的发生涉及一系列复杂的反应机制, 包括氧化应激反应、钙离子通道功能紊乱和炎症反应等过程^[1-2]。由此认为, 需要同时对它们进行调控才能有效控制心肌再灌注损伤。

目前有研究发现, 从牡丹皮中提取到的一种活性物质——丹皮酚拥有抗氧化应激和抗炎症等广

作者简介: 刘超, Email: 326185092@qq.com,

研究方向: 心血管病学。

通信作者: 单伟超, Email: 16442297@qq.com。

基金项目: 河北省卫计委医学科学研究重点资助项目 (编号: 20181153)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210202.1027.002.html>

(2021-02-02)

泛作用^[3]。如丹皮酚可以通过上调 miR-339-5p, 显著减弱脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)导致的 RAW 264.7 细胞炎症, 减少白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性细胞因子的释放^[4]; 丹皮酚对心肌再灌注损伤也具有一定治疗效果, 有研究在诱导心肌缺血再灌注损伤前使用丹皮酚处理 Sprague-Dawley 大鼠, 与同样诱导再灌注损伤但未使用丹皮酚处理的大鼠相比, 前者的心肌细胞凋亡和心室重塑情况显著改善^[5]。但目前还尚未探明丹皮酚对心肌再灌注损伤的作用机制。

微小 RNA(miRNAs)是一种短链 RNA, 其长度约为 22 个碱基, 不编码蛋白质。miRNAs 通过结合下游靶基因的 3' 非翻译区调控基因的转录和翻译以影响多种生理病理进程。miR-155-5p 是近年来新发现的对心血管系统疾病具有调控作用的分子之一, 在受到缺血再灌注损伤的大鼠心肌组织和受到缺氧/复氧损伤的 H9C2 细胞中均能观察到 miR-155-5p 表达显著增高, 而敲低 miR-155-5p 后发现 H9C2 细胞凋亡下调, 且心肌梗死的范围显著缩小^[6]。该发现表明 miR-155-5p 可能是治疗心肌缺血再灌注损伤的有效靶点之一。

本研究在对 H9C2 心肌细胞进行缺氧/复氧处理前使用或不使用丹皮酚处理 H9C2 细胞, 观察丹皮酚对其缺氧/复氧损伤的影响并探究其潜在机制, 为进一步探究其对心脏的保护机制和应用提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

H9C2 细胞购于中国科学院细胞中心(中国上海); 胎牛血清、青霉素、链霉素、NanoDrop 2000 分光光度计、ABI PRISM 7300 和 SYBR-Green I Real-Time PCR 试剂盒均购于 Thermo Fisher Scientific(美国马萨诸塞州威明顿); miR-155-5p mimics、miR-155-5p inhibitors 及它们的阴性对照物均由 GenePharma(中国上海)合成; MTT 溶液购于 Sigma(美国密苏里州圣路易斯); Lipofectamine 3000、细胞凋亡试剂盒和 Trizol 试剂均购于 Invitrogen(美国加利福尼亚州卡尔斯巴德); Flowjo 软件购于 TreeStar(美国加利福尼亚州圣卡洛斯); 肌酸激酶(creatine kinase, CK)和乳酸盐脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)ELISA 试剂盒购于 Multisciences(Lianke) Biotech, Co., Ltd(中国杭州); PrimeScript RT 试剂盒购于

Takara Bio, Inc.(日本东京)。Western blot 中使用的一抗包括抗 Caspase-3 抗体(兔抗人多克隆抗体, ab13847)、抗 cleaved Caspase-3 抗体(兔抗人多克隆抗体, ab2302)、抗 Bax 抗体(兔抗人多克隆抗体, ab32503)、抗 Bcl-2 抗体(兔抗人多克隆抗体, ab59348), 二抗使用山羊抗兔 IgG(ab205718), 所有抗体均购于 Abcam(中国上海)。RIPA 裂解缓冲液和 ECL 试剂盒均购于 Beyotime Biotechnology(中国上海)。PVDF 膜购于密理博公司(美国马萨诸塞州贝德福德)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染 H9C2 细胞培养于添加 10% 胎牛血清和 1% 青霉素/链霉素的 DMEM 培养基中。收集处于对数生长期的 H9C2 细胞, 以每孔 5×10^5 个细胞的密度接种于 6 孔板, 待细胞生长至密度为 50%~60% 后, 使用无血清 DMEM 培养基培养细胞 24 h, 并预混 Lipofectamine 3000 和 miR-155-5p mimics、miR-155-5p inhibitors 或它们的阴性对照物(mimics control 和 inhibitors control), 再将预混的混合物与培养基混合, 24 h 后更换完全培养基继续培养 24 h, 采用 qRT-PCR 检测转染效果。

1.2.2 H9C2 细胞缺氧/复氧损伤的处理及细胞分组 为诱导 H9C2 细胞发生缺氧/复氧损伤, 收集处于对数生长期的 H9C2 细胞, 在无血清的 DMEM 培养基中培养 12 h 后更换无糖培养基, 于 37 °C、含有 5% CO₂ 和 95% N₂ 的培养箱中培养 1 h, 再更换为正常培养基于常氧条件下培养 3 h。所有细胞分为对照组、缺氧/复氧组、丹皮酚组、敲低对照组、miR-155-5p 敲低组、补充对照组和 miR-155-5p 补充组。其中, inhibitors control、miR-155-5p inhibitors、mimics control 和 miR-155-5p mimics 分别被转染至敲低对照组、miR-155-5p 敲低组、补充对照组和补充组细胞内。除了对照组细胞外, 其余所有细胞均在转染或使用丹皮酚处理后进行缺氧/复氧处理。丹皮酚组、补充对照组和补充组细胞均经过了 2 h 100 μ mol/L 丹皮酚的预处理。

1.2.3 MTT 检测 H9C2 细胞增殖活性 取处于对数生长期的 H9C2 细胞, 接种于 96 孔板中, 在 37 °C、含有 5% CO₂ 的培养箱中培养 24 h 后, 添加 20 μ L 的 MTT 溶液(5 mg/mL)孵育 4 h, 弃上清后再添加 200 μ L DMSO, 沉淀溶解后使用酶标仪于 490 nm 处测定光密度(optical density, OD)值, 本实验重复 3 次, 测量 3 次。

1.2.4 流式细胞术检测 H9C2 细胞凋亡 使用 FITC-An-nexinV/PI 双染色法检测 H9C2 细胞凋亡情况。使用胰酶消化对数生长期的 H9C2 细胞并离心, 使用预冷的 PBS 洗涤 2 次后, 以每孔 1×10^5 个细胞的密度接种于 6 孔板中, 在 37 °C 下孵育 24 h 并重悬细胞, 最后在室温下于黑暗中用细胞凋亡试剂盒中的 5 μ L 膜联蛋白 V 和 5 μ L 碘化丙啶染色 15 min。通过 BD 流式细胞仪检测已染色的细胞。用 Flowjo 软件分析凋亡细胞的百分比。实验重复 3 次, 测量 3 次。

1.2.5 ELISA 检测心肌损伤标志物 取对数生长期的 H9C2 细胞以 2×10^5 个/孔接种于 24 孔板中, 继续培养 48 h 后, 于

4 ℃, 1 000g 离心 10 min, 收集离心后的细胞上清液, 使用 CK 和 LDH 对应的 ELISA 试剂盒检测 CK 和 LDH 的含量。

1.2.6 qRT-PCR 检测 miR-155-5p 的表达水平 取处于对数生长期的 H9C2 细胞, 根据制造商的说明书, 使用 Trizol 试剂提取总 RNA, NanoDrop 2000 分光光度计测定总 RNA 浓度和纯度。使用 PrimeScript RT 试剂盒逆转录合成 cDNA, 使用 SYBR-Green I Real-Time PCR 试剂盒在 ABI PRISM 7300 上进行 PCR 反应。本实验设置 3 个复孔, 使用 U6 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-155-5p 相对表达量。miR-155-5p 引物序列为: 正向引物 5'-ACACTCCAGCTGGGAGCTGGTGTG-3', 反向引物 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。U6 引物序列为: 正向引物 5'-CTGGCTTCGGCAGCACA-3', 反向引物 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.2.7 Western blot 检测凋亡相关蛋白的表达水平 收集 H9C2 细胞, 用预冷的 PBS 清洗 3 次, 加入 RIPA 裂解液后在冰水中超声裂解细胞, 采用 Bradford 法测定蛋白质浓度。使用 12% 的 SDS-PAGE 电泳分离总蛋白, 再将蛋白转移到 PVDF 膜上, 膜于室温下用脱脂奶粉封闭 2 h, 再用一抗 (1:1 000 稀释) 4 ℃ 孵育膜过夜, PBST 洗涤后, 加入二抗 (1:2 000 稀释) 于室温下孵育 2 h, 再用 PBST 洗涤 3 次。最后用 ECL 化学发光试剂进行显影。以 GAPDH 作为内参, 本实验重复 3 次。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 使用 t 检验比较两独立样本均数, 3 组或 3 组以上的比较使用 One-Way ANOVA 分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 丹皮酚抑制缺氧/复氧导致的 H9C2 细胞损伤

本研究检测了丹皮酚在体外培养的 H9C2 细胞中是否发挥了与心肌缺血再灌注大鼠^[5]中类似的心肌保护作用。MTT 结果显示, 对照组、缺氧/复氧组和丹皮酚组的细胞活性分别为 1、0.55 和 0.81, 缺氧/复氧处理显著降低 H9C2 细胞的增殖活性, 而这种作用可以被丹皮酚减轻 (图 1A, $P<0.05$)。通过 ELISA, 本研究还发现心肌损伤标志物肌酸激酶和乳酸盐脱氢酶的含量因丹皮酚的预处理显著下调 (图 1B、C, $P<0.05$)。进一步使用流式细胞术检测细胞凋亡, 观察到丹皮酚组的细胞凋亡率为 14.98%, 而缺氧/复氧组为 26.6%, 差异具有统计学意义 (图 2A、B, $P<0.05$)。同时, Western blot 结果显示丹皮酚对促凋亡蛋白 Bax、Cleaved Caspase-3 的抑制作用及对抑凋亡蛋白 Bcl-2 的促进作用也与流式细胞术的结果相符 (图 2C)。该实验结果说明, 在体外 H9C2 细胞缺氧/复氧损伤模型中, 丹皮酚发挥了保护作用。

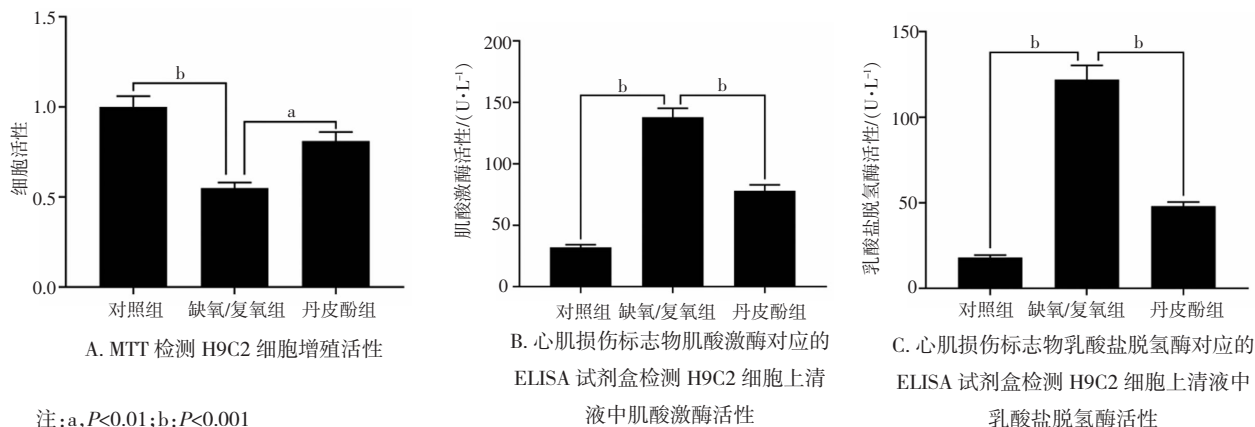


图 1 丹皮酚对 H9C2 细胞活性及心肌细胞损伤标志物的影响

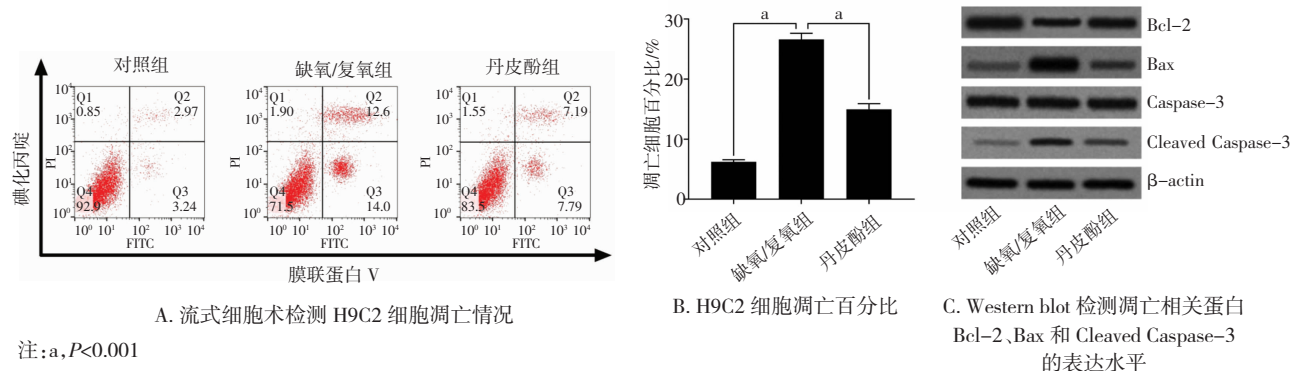


图 2 丹皮酚对 H9C2 细胞凋亡的影响

2.2 敲低 miR-155-5p 抑制了缺氧/复氧导致的 H9C2 细胞损伤

为了探究丹皮酚发挥心肌细胞保护作用的机制,本研究对各组细胞中 miR-155-5p 的表达水平进行了检测。结果显示,经过缺氧/复氧处理后的 H9C2 细胞中 miR-155-5p 的表达水平相较于对照组提高 140%,但丹皮酚组中 miR-155-5p 表达水平相对于缺氧/复氧组下调 40.8%,该变化具有统计学差异(图 3A, $P<0.05$),提示丹皮酚抑制了 miR-155-5p 的表达。本研究使用 qRT-PCR 对 miR-155-5p inhibitors 的转染效果进行了验证,并证实转染成功(图 3B, $P<0.05$)。MTT 观察到敲低对照组和 miR-155-5p 敲低组的细胞活性分别为 0.96、1.57,具有统计学差异(图 3C, $P<0.05$)。实验还观察到敲低 miR-155-5p 显著减弱了标志心肌损伤的乳酸盐脱氢酶

和肌酸激酶的活性(图 3D、E, $P<0.05$)。此外,流式细胞术结果显示,敲低对照组和 miR-155-5p 敲低组的细胞凋亡率分别为 24.8%、14.97%,该变化具有统计学差异(图 4A、B, $P<0.05$),敲低 miR-155-5p 后 Bcl-2 表达增多和 Bax、Cleaved Caspase-3 表达减少的现象也与流式细胞术的结果相符(图 4C)。敲低 miR-155-5p 发挥的作用与丹皮酚预处理发挥的作用十分相似。

2.3 上调 miR-155-5p 减弱丹皮酚保护 H9C2 细胞的作用

为了进一步验证丹皮酚的作用机制,本研究同时使用丹皮酚对 H9C2 细胞进行了预处理,并向 H9C2 细胞中转染了 miR-155-5p mimics。本研究使用 qRT-PCR 检测 miR-155-5p mimics 的转染效果并证明其转染成功(图 5A, $P<0.05$)。MTT

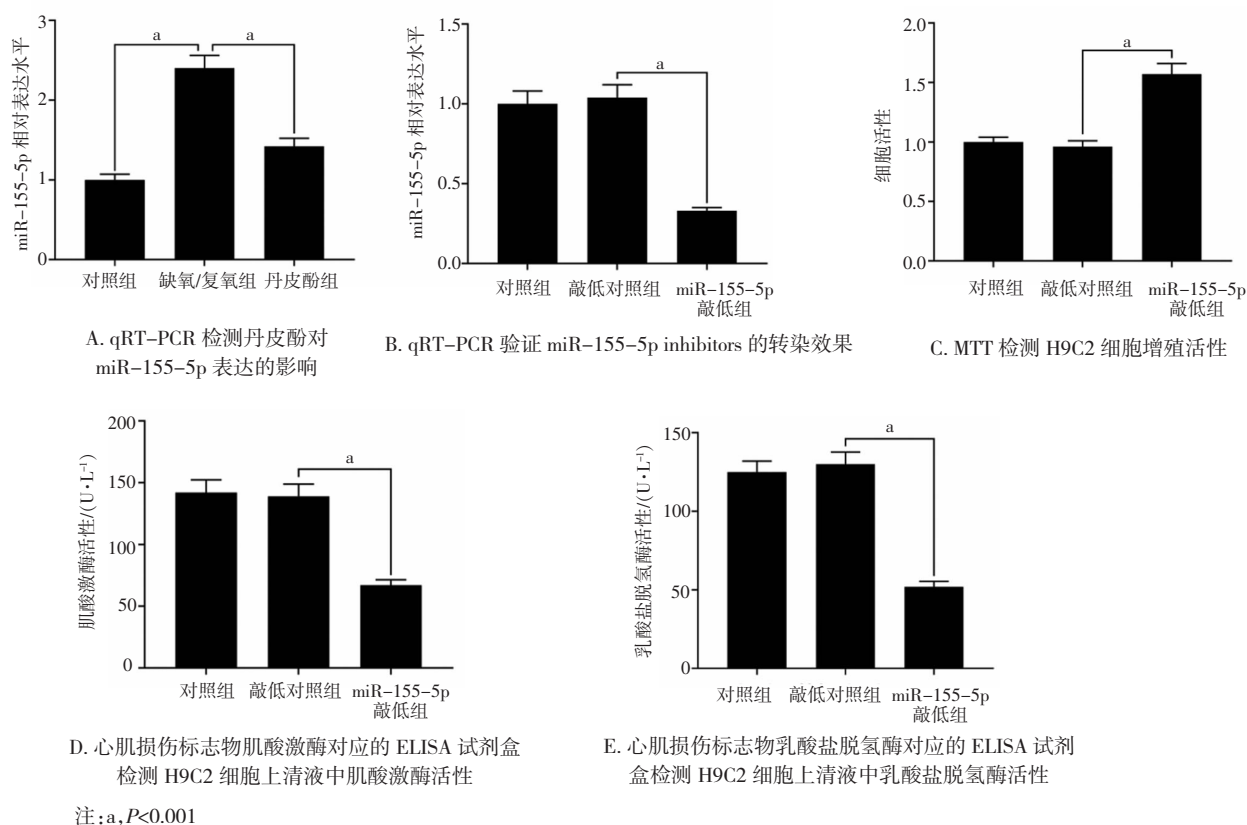


图 3 丹皮酚对 miR-155-5p 的调控和 miR-155-5p 对 H9C2 细胞活性及对心肌损伤标志物的影响

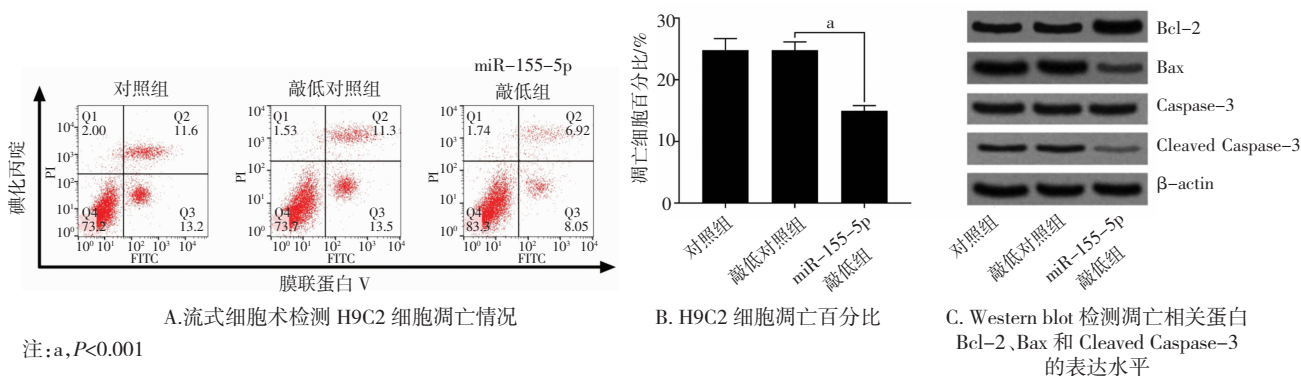
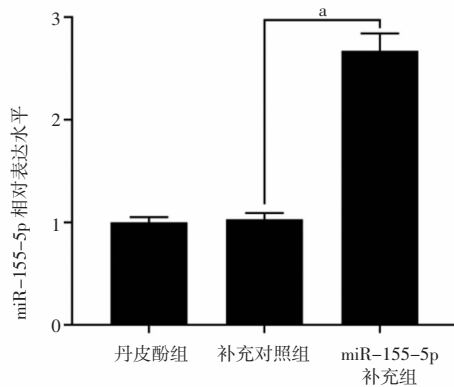


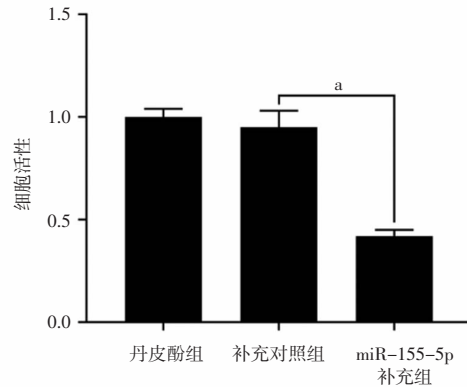
图 4 miR-155-5p 对 H9C2 细胞凋亡的影响

结果说明,补充的 miR-155-5p 使细胞活性下调 55%,该变化具有统计学意义(图 5B, $P<0.05$)。同时,与补充对照组相比,miR-155-5p 补充组中心肌损伤标志物肌酸激酶和乳酸盐脱氢酶表达显著增多(图 5C, D, $P<0.05$)。此外,补充的 miR-155-5p 使细胞凋亡率上调 53%(图 6A、B, $P<0.05$),并

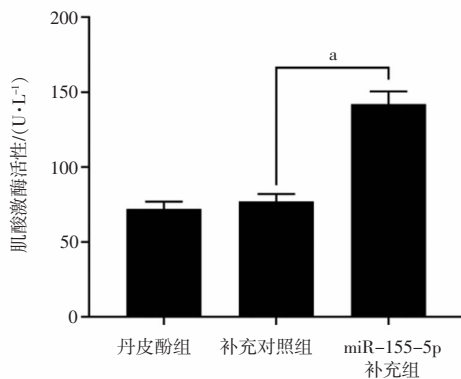
增强了 Bax 和 Cleaved Caspase-3 的表达,下调了 Bcl-2 的水平(图 6C)。以上结果说明丹皮酚对 H9C2 心肌细胞的保护作用被补充的 miR-155-5p 所抑制。这进一步说明,至少在在一定程度上,丹皮酚是通过下调 miR-155-5p 减弱心肌细胞损伤的。



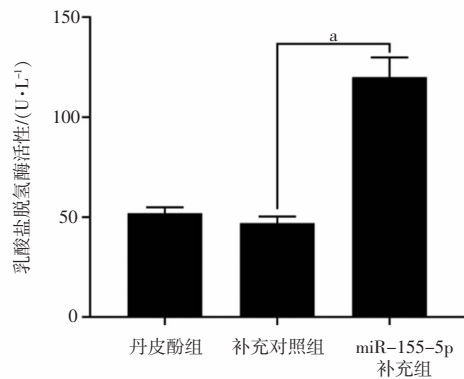
A. qRT-PCR 验证 miR-155-5p mimics 的转染效果



B. MTT 检测 H9C2 细胞增殖活性



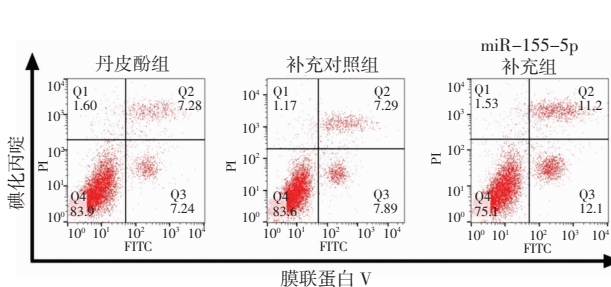
C. 心肌损伤标志物肌酸激酶对应的 ELISA 试剂盒检测 H9C2 细胞上清液中肌酸激酶活性



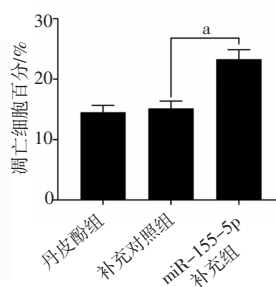
D. 心肌损伤标志物乳酸盐脱氢酶对应的 ELISA 试剂盒检测 H9C2 细胞上清液中乳酸盐脱氢酶活性

注:a, $P<0.001$

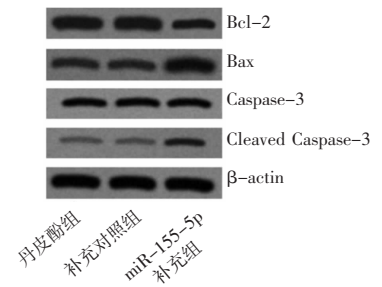
图 5 补充 miR-155-5p 对 H9C2 细胞活性和心肌损伤标志物的影响



A. 流式细胞术检测 H9C2 细胞凋亡情况



B. H9C2 细胞凋亡百分比



C. Western blot 检测凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax 和 Cleaved Caspase-3 的表达水平

注:a, $P<0.001$

图 6 补充 miR-155-5p 对 H9C2 细胞凋亡的影响

3 讨论

越来越多的研究揭示再灌注治疗造成心肌进一步损伤的机制,并对可行的治疗和预防方法进行了探究,但减轻心肌缺血再灌注损伤仍然是难题之一。本研究发现,在 H9C2 心肌细胞中,使用丹皮酚预处理能够显著减弱缺氧/复氧处理造成的损伤,丹皮酚有望成为辅助缺血再灌注治疗的药物之一。

丹皮酚作为牡丹皮中提取的活性物质,拥有广泛的药用价值,包括抗炎症和抗氧化应激等^[7],并因此在多种心血管疾病中被广泛应用。研究发现,给予丹皮酚可以显著减轻高脂饮食诱导的兔体内动脉粥样硬化斑块的形成,同时降低兔血液样本中 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的表达^[8]。本研究进一步发现,丹皮酚通过下调 miR-155-5p 的表达水平,显著减轻缺氧/复氧对 H9C2 细胞造成的损伤。此外,抑制 miR-155-5p 产生了和丹皮酚抑制的作用,而补充 miR-155-5p 可以逆转丹皮酚对 H9C2 细胞的保护效果,这进一步证实了丹皮酚至少在一定程度上通过调控 miR-155-5p 影响 H9C2 细胞的机制。丹皮酚对 miR-155-5p 的调控并不是第一次被报道,在一项关于类风湿关节炎类成纤维细胞样滑膜细胞的研究中,丹皮酚同样通过显著降低 miR-155-5p 的方式减弱了 TNF- α 导致的细胞增殖和 IL-6、IL-1 β 等细胞因子的释放^[9]。这与本研究的实验结果十分相似。

miRNAs 是心肌缺血再灌注损伤中的重要调控因子,影响心肌损伤后氧化应激、炎症反应等多个过程,miR-155-5p 更是其中有望成为新的高效的心肌缺血再灌注损伤治疗和预防靶点的分子之一。多个体外细胞实验发现,敲低 miR-155-5p 可以减轻其对于下游基因 BAG5 和 HIF-1 α 表达的抑制,从而增强细胞活性,减少复氧后心肌细胞的凋亡^[6,10]。而体内实验证实,miR-155-5p 通过靶向作用于 SIRT1,加重了再灌注后小鼠左心室重塑和功能紊乱^[11]。还有研究发现,经过心肌缺血再灌注处理后,miR-155-5p 敲除的小鼠中炎症细胞募集减少、氧化应激反应减弱且心肌坏死面积更小^[12]。主流的研究均认为,低表达的 miR-155-5p 在心肌再灌注损伤中起保护作用。miRNAs 治疗方案具有良好的前景,但囿于难以靶向运输 miRNAs 等问题,难以将其运用于临床实践。而丹皮酚等对于部分 miRNAs 具

有显著调控作用的药物有望成为 miRNAs 治疗方案的潜在替代选项。

综上所述,丹皮酚通过下调 miR-155-5p 的表达水平减弱了缺氧/复氧导致的 H9C2 心肌细胞损伤,为继续探究其对心脏的保护机制和应用提供了理论基础。

参 考 文 献

- [1] Neri M, Riezzo I, Pascale N, et al. Ischemia/reperfusion injury following acute myocardial infarction: a critical issue for clinicians and forensic pathologists[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 7018393.
- [2] Schanze N, Bode C, Duerschmied D. Platelet contributions to myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1260.
- [3] Lu L, Qin Y, Chen C, et al. Beneficial effects exerted by paeonol in the management of atherosclerosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 1098617.
- [4] Mei L, He M, Zhang C, et al. Paeonol attenuates inflammation by targeting HMGB1 through upregulating miR-339-5p[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 19370.
- [5] Nizamutdinova IT, Jin YC, Kim JS, et al. Paeonol and paeoniflorin, the main active principles of *Paeonia albiflora*, protect the heart from myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Planta Med, 2008, 74(1): 14-18.
- [6] Chen JG, Xu XM, Ji H, et al. Inhibiting miR-155 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via targeted regulation of HIF-1 α in rats[J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(9): 1050-1058.
- [7] Zhang L, Li DC, Liu LF. Paeonol: pharmacological effects and mechanisms of action[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 72: 413-421.
- [8] Li H, Dai M, Jia W. Paeonol attenuates high-fat-diet-induced atherosclerosis in rabbits by anti-inflammatory activity[J]. Planta Med, 2009, 75(1): 7-11.
- [9] Liu N, Feng X, Wang W, et al. Paeonol protects against TNF- α -induced proliferation and cytokine release of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by upregulating FOXO3 through inhibition of miR-155 expression[J]. Inflamm Res, 2017, 66(7): 603-610.
- [10] Xi J, Li QQ, Li BQ, et al. miR-155 inhibition represents a potential valuable regulator in mitigating myocardial hypoxia/reoxygenation injury through targeting BAG5 and MAPK/JNK signaling[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(3): 1011-1020.
- [11] Huang G, Hao F, Hu X. Downregulation of microRNA-155 stimulates sevoflurane-mediated cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury by binding to SIRT1 in mice[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 15494-15505.
- [12] Eisenhardt SU, Weiss JB, Smolka C, et al. MicroRNA-155 aggravates ischemia-reperfusion injury by modulation of inflammatory cell recruitment and the respiratory oxidative burst[J]. Basic Res Cardiol, 2015, 110(3): 32.

(责任编辑:唐秋姗)