

## · 思路与方法学 ·

# 从线粒体未折叠蛋白反应探讨补肾益精法治疗慢传输型便秘机制的研究思路

白璐璐 闫曙光 梁星琛 周永学

**摘要** 慢传输型便秘的发病机制与线粒体内累积大量错误或未折叠蛋白引起的线粒体功能受损,进而引发肠神经系统(ENS)-Cajal 间质细胞(ICC)-平滑肌细胞(SMC)网络结构损伤最终导致肠道动力紊乱有关。现代医学脑-肠轴的提出证实了人体大脑对肠道具有调节作用,而中医学补肾益精法是治疗脑神经退行性病变和慢传输型便秘的常用治法,笔者认为补肾益精法可能通过调控海马神经元线粒体未折叠蛋白反应通过脑-肠轴影响到结肠细胞线粒体未折叠蛋白反应,进而调节肠道动力治疗慢传输型便秘。笔者拟以线粒体未折叠蛋白反应为切入点,为探究补肾益精法从脑治肠治疗慢传输型便秘机制提供新的研究思路。

**关键词** 补肾益精法;线粒体未折叠蛋白反应;慢传输型便秘;从脑治肠;脑-肠轴

**Research Thinking on the Mechanism of Tonifying Shen and Nourishing Essence in the Treatment of Slow Transit Constipation from Mitochondrial Unfolded Protein Response** BAI Lu-lu, YAN Shu-guang, LIANG Xing-chen, and ZHOU Yong-xue *Gastroenterology Laboratory, School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi (712046)*

**ABSTRACT** The pathogenesis of slow transit constipation (STC) are related to the impairment of mitochondrial functions caused by the accumulation of a large number of errors or unfolded proteins in the mitochondria, which leads to the damage of enteric nervous system (ENS)-interstitial cells of Cajal (ICC)-smooth muscle cells (SMC) network structure, and finally results in intestinal motility disorder. The proposal of the brain-gut axis in modern medicine has confirmed that the human brain has a regulatory effect on the intestinal tract, and the method of tonifying Shen and tonifying essence (TSTE) in traditional Chinese medicine is a common treatment method for cerebral neurodegeneration and STC. Then TSTE method might affect the unfolded protein response of colon cells mitochondria through brain-gut axis, thus regulating intestinal dynamics in the treatment of STC. The mechanisms of TSTE for the treatment of STC were studied based on the reactions of mitochondrial unfolded protein, thus providing a new research idea and molecular mechanisms for the treatment of intestinal disease from the brain in this paper.

**KEYWORDS** tonifying Shen and nourishing essence method; mitochondrial unfolded protein response; slow transit constipation; treating intestine from brain; brain-gut axis

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是由进食后结肠高振幅推进收缩次数减少、结肠传输缓慢造成的以排便困难、排便时间延长为主要表现的

便秘,属功能性便秘之一,约占总发病率的46%<sup>[1]</sup>。该病的发生与年龄增长呈正相关,老年人是该病的高发人群<sup>[2]</sup>。随着我国人口老龄化的加剧,STC发病率将逐年增高。长期便秘不仅能引起肠梗阻、结直肠癌等消化系统疾病,还能诱发脑出血等心、脑血管疾病及老年痴呆等神经系统疾病,对身体健康造成严重影响<sup>[3]</sup>。因此,对STC开展防治研究意义重大。目前现代医学对STC的治疗主要以各类刺激性泻剂为主,远期疗效欠佳且易形成“泻剂结肠”,而中医学补肾益精法却对该病整体疗效显著,但其作用机制

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81273663);陕西中医药大学校级科研课题(No.2020CX38)

作者单位:陕西中医药大学基础医学院胃肠病研究室(陕西712046)

通讯作者:周永学, Tel: 029-38185008, E-mail: zhou8521@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210710.178

尚不明确<sup>[4,5]</sup>。现代医学“脑-肠轴”学说的提出,明确了人体大脑与肠道组成一个双向信号调节系统,证实了大脑对肠道的调控作用,从脑肠互动角度解释说明脑病与肠病的相关性,这为研究补肾益精法从脑治肠治疗 STC 的作用机制提供新的研究思路。

## 1 STC 的发病机制研究

### 1.1 肠神经系统 (enteric nervous system, ENS)-Cajal 间质细胞 (interstitial cells of Cajal, ICC)-平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC) 网络结构损伤导致的肠道动力紊乱是 STC 的主要原因

肠道动力紊乱是导致 STC 发生发展的主要因素,肠道动力受肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 的调控,ENS 存在于从食管到肛门的消化道全程,由胃肠道壁内的多种神经组成,能够独立调节胃肠道的运动、分泌、新陈代谢等功能,是独立于中枢神经系统而存在的神经系统,具有“肠脑”之称<sup>[6]</sup>。ENS 中神经递质失衡,神经节减少、结构改变,神经元数量减少、功能异常,神经纤维扭曲增生等都会直接影响 ENS 的调控功能,造成 STC 的发生。SMC 作为肠道动力的最终效应器,损伤后会直接造成肠蠕动的减弱,形成 STC。而研究发现,ENS 并不直接将信号传递给 SMC,两者之间存在信号传递的媒介,即 ICC。ICC 作为信息整合中转中心,将接受到 ENS 的兴奋和抑制性信号传递到 SMC,致使 SMC 舒张与收缩。此外,ICC 自身也作为肠道动力“起搏器”与前一种方式共同作用调节肠道收缩蠕动。而结肠中 ICC 数量减少、形态改变、分布不均,会导致结肠信号传递障碍及慢波异常,使结肠运动功能减弱而形成 STC。ICC 与 ENS 神经元形成突触样连接,与 SMC 形成缝隙连接,三者相互交织,形成的网状结构是胃肠动力基本功能单位<sup>[7,8]</sup>。由此可见,ENS-ICC-SMC 网络结构中任何一方损伤都会影响肠道动力,所以探究 STC 发生发展过程中影响 ENS-ICC-SMC 网络结构病理改变的因素,并促进其修复是防治 STC 的关键。

### 1.2 结肠细胞凋亡和衰老是导致 ENS-ICC-SMC 网络结构损伤的重要原因

细胞凋亡是使整个细胞的成分被消化降解,让机体免受有害细胞损伤的机体重要自稳调节机制。凋亡调控异常,细胞会出现过度增殖或减少,异常增殖会造成癌症,凋亡过多则可引起组织退行性改变。细胞衰老是一种抵制外界压力刺激的细胞保护性机制,可以促进受损的细胞的清除,维持机体正常运转<sup>[9]</sup>。而细胞大规模出现衰老会导致组织退行性改变甚至器官衰老。研究发现 STC

患者的 ENS、ICC、SMC 表现出不同程度的退行性改变,这种改变可能与结肠细胞的凋亡异常和衰老密切相关<sup>[10-12]</sup>。还有研究直接证实 STC 患者肠神经细胞明显减少、ICC 细胞网络明显受损与细胞凋亡增多有关<sup>[13-14]</sup>。更有结肠动力障碍者结肠 SMC 凋亡增加,且凋亡随病程进展而加重<sup>[15]</sup>。由此可见,控制结肠细胞的凋亡与衰老是修复 ENS-ICC-SMC 网络结构的关键步骤。

### 1.3 线粒体 (mitochondrion, MT) 功能失常是导致细胞凋亡和衰老的重要原因

MT 是广泛存在于真核细胞内的细胞器,它的主要功能是提供细胞内各种物质代谢所需要的能量,是细胞进行有氧呼吸的主要场所,被称为细胞的能量工厂。而作为细胞的“能量供给站”,MT 的结构和功能的异常可以导致细胞供能减少,改变氧化还原系统,损害钙稳态,并诱导 MT 通过其外膜透化作用,导致细胞凋亡<sup>[16]</sup>。MT 功能异常,活性氧生成过多或清除障碍时,会导致细胞内的酶类失活、细胞脂质膜受损,最终导致细胞衰老<sup>[17]</sup>。在细胞衰老过程中,MT 内环境发生变化,脂质发生过氧化、MT 膜通透性升高及离子紊乱,ATP 生成不足等现象均可引发细胞的衰老甚至凋亡坏死。由此可见,维持 MT 功能正常是减轻细胞凋亡和衰老的关键。

### 1.4 MT 未折叠蛋白反应是维持 MT 功能的重要通路

MT 未折叠蛋白反应 (mitochondrial unfolded protein response, UPRmt) 是 MT 与细胞核之间的一条信号转导途径,该途径能够诱导 MT 保护基因的产生,修复有缺陷的 MT 以促进细胞存活,重建 MT 的蛋白稳态,是 MT 维持自身功能的重要通路<sup>[18]</sup>。生理状态下,MT 可提高蛋白质的折叠能力及清除能力来维持 MT 蛋白稳态。当细胞处于 MT DNA 缺失、MT 电子转移链突变等应激状态下,MT 功能受损会累积大量错误或未折叠的蛋白质,此时 UPRmt 将被激活并促使 MT 启动自身修复,提高蛋白质的折叠能力同时清除受损蛋白质,维持 MT 蛋白稳态,修复 MT 功能,进而避免细胞的损伤和老化,减轻细胞的凋亡和衰老<sup>[19]</sup>。越来越多的研究证实各种激活 UPRmt 因素,如基因突变、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生者百草枯、复合物 I 抑制剂鱼藤酮等,皆可直接引起 MT 功能障碍<sup>[20]</sup>。这表明 UPRmt 可直接反映 MT 功能状态,UPRmt 表达升高代表此时 MT 功能缺失,激活 UPRmt 以促使 MT 启动自我修复功能,UPRmt 表达降低则说明 MT 功能正常,无需激活 UPRmt。由此可见,通过调控细

胞 UPRmt 水平改善细胞 MT 的功能, 可减轻细胞凋亡与衰老, 修复 ENS-ICC-SMC 网络结构以维持其对肠道动力的调节作用。

## 2 从脑治肠的研究基础

脑-肠轴是已被现代医学证实存在于大脑和肠道之间的双向信号调节系统, 大脑通过中枢神经系统、自主神经系统, 同时联合肠神经系统共同发挥对肠道系统的调节功能, 肠道亦通过神经内分泌系统, 免疫系统途径将信息上传于大脑, 二者相互作用, 相互影响。脑-肠轴的提出进一步明确了脑肠关系的生理机制, 证实了人体大脑对肠道的调控作用, 为从脑治肠入手研究 STC 的发病机制和治疗提供科学依据。大脑是人类神经系统的中枢, 其中海马区是大脑接受并处理外界信息的主要脑功能区, 同时海马还驱动了大脑皮层不同脑区功能之间的联合, 主导大脑皮层在感知等多方面的重要功能, 因此海马区又被认为是“大脑的心脏”<sup>[21]</sup>。有研究表明衰老模型大鼠海马神经元出现细胞排列紊乱、细胞间距增大等现象, 帕金森患者的脑萎缩累及海马、钩回等部位, 抑郁症患者海马体积萎缩<sup>[22-24]</sup>。这表明海马神经元与脑退行性病变密切相关。还有研究表明海马神经元可分泌血管活性肠肽进而促进肠道动力<sup>[25]</sup>。针刺可以通过调节海马和肠道双位点的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平进而调节肠道动力, 从脑肠互用的角度治疗便秘或肠动力亢进<sup>[26]</sup>。有科学团队将衰老个体肠菌移植于年轻无菌小鼠肠道, 发现小鼠肠道表面积增加、海马神经元再生增多、抗衰老信号通路被激活, 通过肠道影响到海马神经元<sup>[27]</sup>。不论是从海马神经元影响肠道, 还是从肠道调节海马神经元, 均能表明海马神经元与肠道疾病关系密切。

既然海马神经元与脑退行性病变相关, 同时也是部分肠道疾病的治疗靶点, 而脑肠病之间又以脑-肠轴为通路紧密相连, 那么调控海马神经元 UPRmt 就可能影响到结肠细胞 UPRmt 水平, 改善结肠 MT 功能, 减轻肠细胞凋亡与衰老, 进而修复 ENS-ICC-SMC 网络结构, 维持其对肠道动力的调节作用。

## 3 补肾益精法治疗脑、肠病的研究基础

补肾益精法作为中医临床的常用治法之一, 主要针对肾虚精亏之证。STC 属中医学“虚秘”范畴, 老年人多发, 究其本为肾虚, 正如《诸病源候论》所载:“邪在肾, 亦令大便难, 所以尔者, 肾脏受邪……津液枯燥, 肠胃干涩, 故大便难”<sup>[28]</sup>。肾主水, 肾水主持调节周身水液代谢, 肾水亏、肠道燥, 则大便结。

此外, 肾还藏精, 肾精为肾之阴阳化生之源, 肾水亦为肾精所化, 精亏则肾之阴阳水液无力濡养大肠, 肾阴虚则濡润不足, 肠燥津亏, 肾阳虚则温煦不足, 虚寒凝滞, 终致大便秘结。补肾益精则肾阴得以濡养, 肾阳得以温煦, 肾水得以充盈, 精血足, 肠道润, 便秘得治。补肾益精法遵照治病求本原则对 STC 疗效显著, 以补肾益精法为指导的济川煎、通幽汤、苁蓉通便汤作为临床治疗 STC 的常用方疗效已得到证实<sup>[29-31]</sup>。越来越多的研究表明补肾益精法可能通过调节肠道水液代谢、分泌脑肠肽进而修复肠神经系统、调节肠道菌群等途径来促进肠动力, 达到治疗 STC 的目的<sup>[32,33]</sup>。

肾主藏精、主骨、生髓、通于脑, 由此衍生的“肾-髓-脑”生物轴已被现代医学明确证实<sup>[34]</sup>。肾生髓, 脑为髓海, 正如《灵枢·经脉》有云:“人始生, 先成精, 精成而脑髓生”。老年人多肾虚精亏, 髓减脑消, 而脑部退行性疾病常与髓减脑消密切相关, 故补肾益精法可直接充养脑髓治疗脑部退行性病变, 如帕金森病、阿尔茨海默病与抑郁症等<sup>[35-37]</sup>。而这些脑神经退行性病变与 STC 的发生有高度相关性, 多数帕金森病、阿尔茨海默病与抑郁症病程中都伴随着便秘的发生, 研究证实调控肠道菌群、肠神经系统等可对脑神经退行性病变起到治疗作用<sup>[38-40]</sup>。可见, 补肾益精法既可治疗肠病 (STC), 又可治疗脑神经退行性病变 (帕金森病、阿尔茨海默病与抑郁症)。

## 4 结语

综上, 补肾益精法既可治疗肠病 (STC), 又可治疗脑神经退行性病变 (帕金森病、阿尔茨海默病与抑郁症), 而脑-肠之间又通过脑-肠轴有着紧密联系, 那么补肾益精法是否能借助脑-肠轴实现从脑治肠病, 进而发挥对 STC 的治疗作用呢? ENS-ICC-SMC 网络结构损伤导致的肠道动力紊乱是 STC 发病的主要原因, MT 功能失常导致的细胞凋亡和衰老是损伤 ENS-ICC-SMC 网络结构的重要因素, 而 UPRmt 是维持 MT 功能的重要通路。海马神经元作为治疗脑、肠病的重要靶点, 可能通过脑-肠轴从脑影响肠, 研究已证实补肾益精法可通过修复海马神经元 MT 功能治疗脑病<sup>[41]</sup>。由此可见, 补肾益精法可能通过调控海马神经元 UPRmt 水平, 借助脑-肠轴来影响结肠细胞 UPRmt 水平, 进而修复结肠细胞 MT 功能, 减轻结肠细胞的凋亡与衰老, 修复 ENS-ICC-SMC 网络结构, 维持其对肠道动力的调节作用, 最终达到治疗 STC 的目的。目前从肠治脑病相关研究较多, 而从脑治肠病研究尚少, 还需进一

步探索, 这将会为阐明中医学补肾益精法治肠病的理论内涵提供科学依据, 为脑肠相关疾病的治疗提供新的研究思路。

## 参 考 文 献

- [1] Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation—European perspective[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23 (8): 697–710.
- [2] Mugie SM, Benninga MA, Lorenzo CD. Epidemiology of constipation in children and adults[J]. *Gastroenterology*, 2011, 25 (1): 3–18.
- [3] 刘海婷, 常华, 吴雨静, 等. 关于老年慢性功能性便秘的相关因素分析 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2016, 10 (14): 2163–2166.
- [4] 黄素伟, 王垂杰. 功能性便秘中西医治疗进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21 (1): 221–224.
- [5] 徐韦琳, 贾文魁, 王惠生. 益肾通便汤治疗卒中后慢传输型便秘临床观察 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31 (1): 357–360.
- [6] 张东旭, 朱安龙. 慢传输型便秘的发病机制与诊治 [J]. 中华胃肠外科志, 2016, 19 (12): 1447–1450.
- [7] 田在善, 吴咸中. 承气方对肠神经系统 - Cajal 间质细胞 - 平滑肌细胞网络的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2009, 15 (3): 328–332.
- [8] 朱琳, 贺巍, 范兴爱, 等. 快速进入高海拔地区对大鼠小肠肠神经系统 - Cajal 间质细胞——消化道平滑肌网络超微结构的影响 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26 (4): 413–417.
- [9] Nakanuma Y, Sasaki M, Harada K. Autophagy and senescence in fibrosing cholangiopathies[J]. *J Hepatol*, 2015, 62 (4): 934–945.
- [10] Wedel T, Spiegler J, Soellner S, et al. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123 (5): 1459–1467.
- [11] 陈玲玲, 费贵军, 王承党, 等. 肠神经系统退行性变的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23 (6): 601–604.
- [12] Knowles CH, Nickols CD, Scott SM, et al. Smooth muscle inclusion bodies in slow transit constipation[J]. *J Pathol*, 2015, 193 (3): 390–397.
- [13] Bassotti G, Villanacci V, Maurer CA, et al. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurons in the neuropathology of intractable slow transit constipation[J]. *Gut*, 2006, 55 (1): 41–46.
- [14] 张洪志. 阳明腑实证大鼠小肠 Cajal 间质细胞凋亡及大承气汤干预机制 [D]. 辽宁: 大连医科大学, 2012.
- [15] 孙曼怡, 刘燕, 冯凭. 糖尿病结肠动力障碍近端结肠平滑肌细胞相关凋亡基因表达的研究 [J]. 天津医药, 2011, 39 (5): 448–451, 483.
- [16] Roucou X, Antonsson B, Martinou JC. Involvement of mitochondria in apoptosis[J]. *Cardiol Clin*, 2001, 19 (1): 45–55.
- [17] Garcaíprat L, Martnnezvicente M, Perdiguero E, et al. Autophagy maintains stemness by preventing senescence[J]. *Nature*, 2016, 529 (7584): 37–42.
- [18] Jovaisaite V, Auwerx J. The mitochondrial unfolded protein response—synchronizing genomes[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 74–81.
- [19] Shin EJ, Jeong JH, Bing G, et al. Kainate-induced mitochondrial oxidative stress contributes to hippocampal degeneration in senescence-accelerated mice[J]. *Cellul Signaling*, 2008, 20 (4): 645–658.
- [20] Pellegrino MW, Haynes CM. Mitophagy and the mitochondrial unfolded protein response in neurodegeneration and bacterial infection[J]. *BMC Biol*, 2015, 13 (1): 1.
- [21] Chan R, Leong T, Ho C, et al. Low frequency hippocampal-cortical activity contributes to brain-wide connectivity as measured by resting-state fMRI[J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2017, 114 (33): E6972–E6981.
- [22] Chae CH, Kim HT. Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats[J]. *Neurochem Int*, 2009, 55 (4): 208–213.
- [23] 王宏宇, 何帅兵, 王慧慧, 等. 帕金森病的抗衰老辅助治疗机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41 (14): 2680–2686.
- [24] Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, et al. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 22

- (1): 1-16.
- [25] Lapchak PA, Collier B. Vasoactive intestinal peptide increases acetylcholine synthesis by rat hippocampal slices[J]. *J Neurochemistry*, 2010, 50(1): 58-64.
- [26] 李颖, 郑晖, 高蕊, 等. 电针俞募穴对肠动力亢进大鼠海马、肠道双位点脑源性神经营养因子蛋白表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(9): 2143-2145.
- [27] Kundu P, Lee HU, Garcia-Perez I, et al. Neurogenesis and longevity signaling in young germ-free mice transplanted with the gut microbiota of old mice[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(518), eaau4760. doi: 10.1126/scitranslmed.aau4760.
- [28] 隋·巢元方. 诸病源候论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 91.
- [29] 叶剑, 税典奎, 梁秋明, 等. 加味通幽汤治疗不同证型老年性功能便秘的疗效观察[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(5): 387-389.
- [30] 王亨飞. 苁蓉通便汤治疗阳虚便秘临床观察[J]. *中医药临床杂志*, 2018, 30(6): 1147-1150.
- [31] 张喻然, 王波. 济川煎加味联合腹针对慢传输型便秘(脾肾虚型)疗效及对血清 SP 和 NO 水平的干预影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(3): 238-242.
- [32] 梁星琛, 周永学, 张小波. 基于“肾主水司二便”探讨硝菴通结方对功能性便秘大鼠水通道蛋白表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(1): 57-60.
- [33] 张双喜, 张相安, 安永康. 济川煎对老年慢性功能性便秘患者胃肠功能、血清肠神经递质及肠道菌群的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(22): 169-174.
- [34] 李林, 魏海峰, 张兰, 等. 中医“肾生髓, 脑为髓海”现代生物学基础探讨[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(17): 1397-1400, 1417.
- [35] 陈路, 陈志刚, 侯月. 滋肾益髓方治疗帕金森病运动及非运动症状的疗效观察[J]. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(3): 209-212.
- [36] 许玉珉, 章时杰, 王馨晨, 等. 补肾益智方对 A $\beta$  25-35 致阿尔茨海默病小鼠空间学习记忆及细胞凋亡机制的研究[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(1): 127-130.
- [37] 周虹, 张伦忠, 李晓凤. 填精补肾法治疗卒中后抑郁的理论探讨[J]. *光明中医*, 2018, 33(19): 2808-2810.
- [38] Campos-Acuña J, Elgueta D, Pacheco R. T-cell-driven inflammation as a mediator of the gut-brain axis involved in Parkinson's disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 239.
- [39] Zhang T, Han Y, Wang J, et al. Comparative epidemiological investigation of Alzheimer's disease and colorectal cancer: the possible role of gastrointestinal conditions in the pathogenesis of AD[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 176.
- [40] Winter G, Hart RA, RPG C, et al. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(6): 629-643.
- [41] 曹玉成, 王哲, 宋炜熙. 补肾填髓方对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力及线粒体氧化应激的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(4): 459-464.

(收稿: 2020-10-12 在线: 2021-08-02)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶