

本文引文格式:产翠翠,范心雨,龚鑫.天麻素对脑缺血致心肌损伤及 NGF/TrkA 表达的影响[J].右江民族医学院学报,2022,44(3):341-345.

【论著与临床报道】

天麻素对脑缺血致心肌损伤及 NGF/TrkA 表达的影响

产翠翠,范心雨,龚鑫

(皖南医学院人体解剖学教研室,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 观察天麻素对脑缺血致心肌损伤大鼠的治疗效果及神经生长因子(NGF)/酪氨酸激酶受体 A(TrkA)的表达影响,探讨天麻素对心脏的保护机制。**方法** 将40只雄性SD大鼠随机分为正常组、假手术组、模型组和天麻素组,每组10只。模型组和天麻素组均采用栓塞大脑中动脉法(MCAO)制备右侧局灶性脑缺血大鼠模型,天麻素组通过腹腔注射天麻素注射液[10 mg/(kg·d⁻¹)],干预14 d。干预结束后,大鼠心肌组织病理学变化采用HE染色法检测,动脉血清中炎症因子包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素10(IL-10)的含量采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,心肌组织中NGF、TrkA的表达采用免疫组织化学染色法(IHC)和蛋白免疫印迹法(WB)检测。**结果** 与正常组和假手术组相比,模型组大鼠心肌纤维断裂明显,有大量炎性细胞浸润;动脉血清中促炎细胞因子TNF-α浓度明显升高($P < 0.01$);大鼠心肌组织中NGF和TrkA的蛋白表达升高($P < 0.05$)。与模型组相比,天麻素组大鼠心肌纤维损伤有所改善,炎性细胞浸润减少;动脉血清中促炎细胞因子TNF-α的浓度显著降低($P < 0.01$),抗炎细胞因子IL-10的浓度显著升高($P < 0.01$);大鼠心肌组织中NGF($P < 0.05$)和TrkA($P < 0.01$)的蛋白表达明显升高。**结论** 脑缺血可使大鼠心肌组织出现炎症性损伤,NGF/TrkA可能参与调节机体炎症反应过程;天麻素可能通过上调NGF/TrkA、降低TNF-α、升高IL-10来减轻脑缺血大鼠所致的心肌损伤。

关键词:天麻素;神经生长因子;酪氨酸激酶受体;脑缺血;心肌损伤

中图分类号:R285 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2022)03-0341-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.03.007

Effect of gastrodin on myocardial injury caused by cerebral ischemia and the expression of NGF/TrkA

Chan Cuicui, Fan Xinyu, Gong Xin

(Department of Human Anatomy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect of gastrodin on myocardial injury induced by cerebral ischemia and on the expression of nerve growth factor (NGF)/tyrosine kinase receptor A (TrkA) in rats, so as to explore the protective mechanism of gastrodin on the heart. **Methods** Forty male SD rats were randomly divided into the normal group, the sham-operation group, the model group and the gastrodin group, with 10 rats in each group. The rat model of right focal cerebral ischemia was established by middle cerebral artery occlusion (MCAO) in the model group and the gastrodin group. In the gastrodin group, the rats were intraperitoneally injected with gastrodin injection [10 mg/(kg·d⁻¹)] for 14 days. After intervention, HE staining was adopted to detect the histopathological changes of rat myocardium. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed to determine the contents of inflammatory factors including tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-10 (IL-10) in arterial serum. The expressions of NGF and TrkA in myocardial tissue were detected by immunohistochemical staining (IHC) and Western blot (WB). **Results** Compared with the normal group and the sham-operation group, the model group had obvious myocardial fiber fracture, abun-

基金项目:皖南医学院2020年度中青年科研基金项目(WK202027)

第一作者简介:产翠翠(1990-),女,硕士,助教,研究方向:神经生物学,E-mail:1085114571@qq.com

通讯作者简介:龚鑫(1979-),男,硕士,副教授,研究方向:神经生物学,E-mail:416074616@qq.com

dant inflammatory cell infiltration, as well as significantly increased concentration of pro-inflammatory cytokines TNF- α in arterial serum ($P < 0.01$). They also had significantly increased protein expressions of NGF and TrkA in the myocardial tissue of rats ($P < 0.05$). Compared with the model group, the gastrodin group had improved myocardial fiber fracture and reduced inflammatory cell infiltration, but significantly decreased the concentration of pro-inflammatory cytokine TNF- α in arterial serum ($P < 0.01$). They had significantly increased concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 ($P < 0.01$), and significantly increased protein expressions of NGF ($P < 0.05$) and TrkA ($P < 0.01$) in the myocardial tissue of rats. **Conclusion** Cerebral ischemia can cause inflammatory damage in rat myocardia, and NGF/TrkA may be involved in regulating the inflammatory response. Gastrodin may alleviate myocardial injury induced by cerebral ischemia by means of up-regulating NGF/TrkA, decreasing TNF- α and increasing IL-10.

Key words: gastrodin; nerve growth factor; tyrosine kinase receptor; cerebral ischemia; myocardial injury

近年来,随着人口老龄化及饮食习惯的改变,脑血管疾病成为常见病、多发病,缺血性脑卒中的发病率也呈逐年上升趋势。临床数据表明,缺血性脑损伤患者往往并发其他器官功能障碍,甚至衰竭^[1]。“脑心综合征”在临床上较为常见,即颅脑疾病并发心脏损害,如心肌损伤、心力衰竭等,会显著提高患者的死亡率^[2]。而缺血性脑卒中所致的心肌损伤临床治疗规范性不足,因此迫切需要寻找安全有效的治疗药物。目前认为脑缺血致心肌损伤机制可能与免疫反应有关,脑缺血后通过炎症级联反应引起全身性的炎症^[3]。心肌细胞往往受累,抗炎治疗可以减轻心肌损伤^[4]。天麻素(gastrodin)分离提取自中药天麻,被广泛应用于心脑血管疾病的治疗,其抗炎活性可以有效减少心肌细胞凋亡^[5]。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是神经营养因子家族的一种分泌型糖蛋白,可以调节神经元的生长、发育、存活和再生^[6],这种调节作用主要是通过结合高亲和力酪氨酸激酶 A(tropomyosin-related kinase A, TrkA)受体产生生物学效应来实现的^[7]。NGF/TrkA 可表达于心肌细胞中,并且参与心肌梗塞后心肌细胞的损伤修复^[8],同时还参与机体的免疫调节^[9]。因此天麻素是否可以通过调节 NGF/TrkA 缓解脑缺血所致的心肌损伤还有待进一步明确。本研究通过大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)法制备脑缺血大鼠模型,探讨天麻素和 NGF/TrkA 对脑缺血后心肌损伤的保护机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物 成年 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重 200~230 g,购买于青龙山动物实验中心[合格证号:SCXK(浙)2019-0002]。遵照中华人民共和国科技部颁布的 2006 年版《关于善待实验动物的指导性意见》及伦理学规定完成实验中对大鼠的各种处理。

1.2 主要药物与试剂 天麻素注射液(天辽,规格:5 ml:500 mg,西南药业股份有限公司),SABC 免疫组

化试剂盒、苏木精-伊红(hematoxylin-estion, HE)染色试剂盒、大鼠 NGF 抗体、大鼠 TrkA 抗体均购于武汉博士德生物工程有限公司(货号分别为:SA1022、AR1180、BM4100、BA0404),大鼠 TNF- α 和 IL-10 ELISA 检测试剂盒均购于苏州卡尔文生物科技有限公司(货号分别为:CK-E30635R、CK-E30651R)。

1.3 主要仪器 MCAO 线栓(型号:2432A2,北京西浓科技有限公司),石蜡切片机(德国 Leica 公司),Western blot 相关仪器(美国 Bio-Rad 公司),生物显微镜(型号:BX51,日本 OLYMPUS 公司)。

1.4 研究方法

1.4.1 实验分组 40 只 SD 大鼠适应性喂养 7 d 后,随机分为 4 组:正常组(Norm 组)、假手术组(Sham 组)、模型组(MCAO 组)和天麻素组(Gas 组),每组 10 只。

1.4.2 模型制备 应用 MCAO 法制备右侧局灶性脑缺血大鼠模型,隔夜禁食的大鼠用戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射进行麻醉,整个实验过程使大鼠肛温保持在(37 \pm 1) $^{\circ}$ C,在颈部作一中线切口,暴露右侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉,结扎颈内动脉的近心端,将线栓由颈内动脉插入约 17.5~18.5 mm 至阻力出现,确保线栓到达大脑中动脉起始处后结扎线栓。假手术组仅暴露右侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉,不结扎颈内动脉,不插线栓。结束手术后,将大鼠置于适宜温度,待其完全苏醒,对其神经功能状态进行评估。如果大鼠出现左侧肢体瘫痪、无法站立、提起尾巴向一侧转圈等症状,则表示造模成功。

1.4.3 干预方法 造模成功 1 d 后,Gas 组腹腔注射天麻素注射液[10 mg/(kg \cdot d⁻¹)],干预 14 d。Sham 组和 MCAO 组不进行干预。

1.5 标本采集与检测 干预结束后,每组大鼠取半数进行戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉,取股动脉血,室温自然凝固离心后(3000 r/min,10 min),收集上清液,用于 ELISA 检测。采血完成后断头处死,取出心脏,

摘取出左心室,分成两等份,一份用 4%多聚甲醛固定,24 h 后用于 HE 染色;另一份装入冻存管,放入 -80 °C 冰箱保存,用于 Western blot 检测。每组另半数大鼠麻醉后将左心室固定于仰卧位,经左心室用 4%多聚甲醛和 0.9% NaCl 溶液先慢后快依次进行灌注,取出心脏,将左心室置于 4%多聚甲醛固定液中,石蜡包埋后,用于免疫组织化学染色。

1.5.1 酶联免疫吸附法(ELISA)检测 依次将标本、标准品和 HRP 标记的检测抗体加入预先包被 TNF- α 、IL-10 抗体的包被微孔中,再进行温育和洗涤。最后放入酶标仪中,选择 450 nm 波长,测定吸光度(OD 值),计算出最终样品浓度。

1.5.2 HE 染色 左心室心肌组织块经 4%多聚甲醛固定后,常规石蜡包埋组织,切片后进行 HE 染色,光镜下观察各组大鼠心肌病理学改变。

1.5.3 免疫组织化学(IHC)染色 固定后的左心室心肌组织经石蜡包埋后切片、脱蜡,用热修复法进行抗原修复,再用山羊血清封闭液进行封闭,滴加一抗(NGF 1:50, TrkA 1:100),4 °C 冰箱中保存过夜,滴加二抗,再滴加 SABC,再用 DAB 染色,最后脱水、透明并封片。

1.5.4 Western blot (WB)检测 首先将大鼠左心室心肌组织进行裂解,再研磨离心后取上清液,用 BCA 法测定蛋白浓度。配 10%的分离胶、5%的浓缩胶,上样、电泳、转膜,常温下用 5%脱脂牛奶封闭,4 °C 冰箱中孵育一抗(NGF 1:1000, TrkA 1:1000, GAPDH 1:1000)过夜,孵育二抗后曝光,最后用软件测量并计算出蛋白相对含量。

1.6 统计学方法 实验数据采用 SPSS 18.0 进行统计学分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,单因素方差分析用于多组比较,LSD 检验用于组间差异分析, $P < 0.05$ 则代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 天麻素对大鼠心肌组织病理形态的影响 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果如图 1 所示,正常组和假手术组心肌纤维排列有序,心肌细胞胞质均匀丰富、间隙正常,炎性细胞浸润较少;模型组心肌纤维断裂明显,胞质深染,细胞间隙增大,有大量炎性细胞浸润;天麻素治疗组心肌纤维较模型组排列整齐,细胞间隙减小,炎性细胞浸润减少。

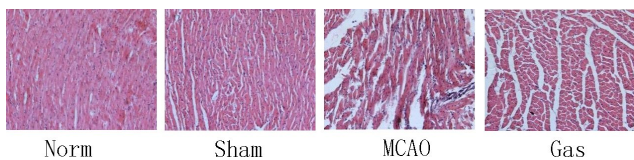
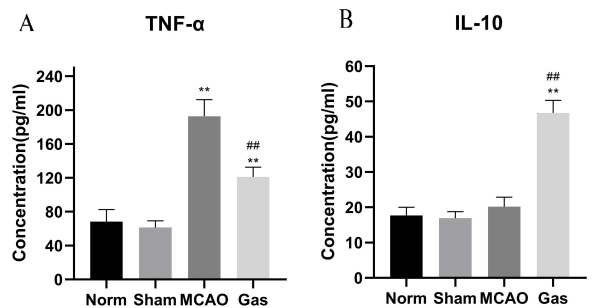


图 1 各组大鼠心肌组织病理形态(HE 染色,×200)

2.2 天麻素对大鼠动脉血清中炎症因子含量的影响

ELISA 检测各组大鼠动脉血清炎症因子 TNF- α 的含量,结果如图 2A 所示,与正常组和假手术组相比,模型组大鼠 TNF- α 的浓度明显增高($P < 0.01$)。与模型组相比,天麻素治疗组则可以明显抑制 TNF- α 的升高($P < 0.01$)。ELISA 检测各组大鼠动脉血清炎症因子 IL-10 的含量,结果如图 2B 所示,与正常组和假手术组相比,模型组大鼠 IL-10 浓度未见明显增高,差异无统计学意义($P > 0.05$),而天麻素治疗组大鼠 IL-10 浓度有较大幅度的增高($P < 0.01$)。

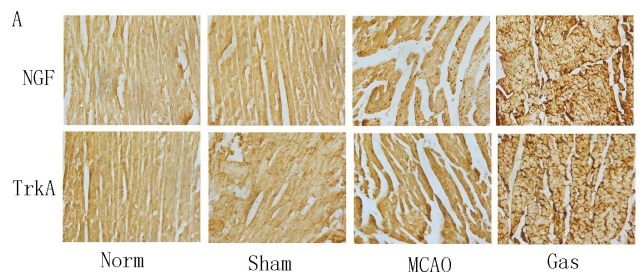


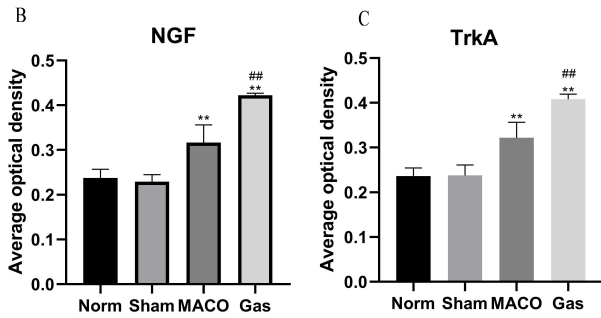
A: TNF- α 的含量; B: IL-10 的含量($n = 5$);
与 Norm 组和 Sham 组相比,** $P < 0.01$;
与 MCAO 组相比,## $P < 0.01$ 。

图 2 各组大鼠炎症细胞因子含量

2.3 免疫组化法观察天麻素对大鼠心肌组织中 NGF 与 TrkA 表达的影响 免疫组化染色检测各组大鼠心肌组织 NGF 和 TrkA 免疫阳性细胞的表达,结果如图 3A 所示。与正常组和假手术组相比,模型组和天麻素治疗组阳性细胞表达量均增高($P < 0.01$),见图 3B、图 3C。与模型组相比,天麻素治疗组阳性细胞表达量进一步增高($P < 0.01$),见图 3B、图 3C。

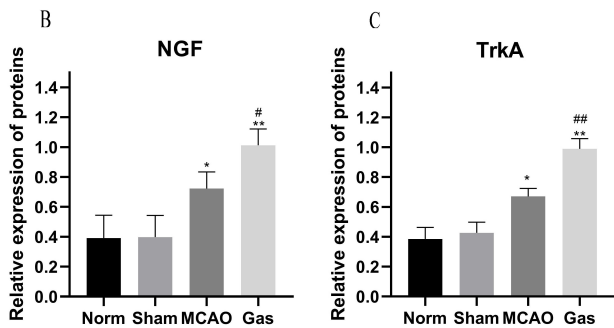
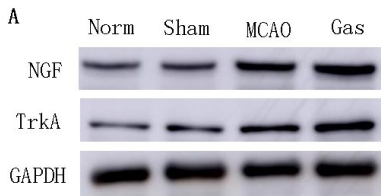
2.4 Western blot 观察天麻素对大鼠心肌组织 NGF 与 TrkA 蛋白表达的影响 Western blot 检测各组大鼠心肌组织 NGF 和 TrkA 蛋白的表达,结果如图 4 所示。与正常组和假手术组相比,模型组($P < 0.05$)和天麻素治疗组($P < 0.01$)大鼠心肌组织 NGF 与 TrkA 的蛋白表达均增加;与模型组相比,天麻素治疗组大鼠心肌组织 NGF($P < 0.05$)与 TrkA($P < 0.01$)蛋白表达均进一步增加。





A: 免疫组化检测 NGF 和 TrkA 的表达情况($\times 400$); B: NGF 的平均光密度值; C: TrkA 的平均光密度值($n = 5$); 与 Norm 组和 Sham 组相比, $* P < 0.01$; 与 MCAO 组相比, $## P < 0.01$ 。

图 3 各组大鼠心肌组织 NGF 和 TrkA 免疫阳性细胞表达



A: Western blot 检测 NGF 和 TrkA 蛋白表达情况; B: NGF 蛋白相对表达量; C: TrkA 蛋白相对表达量($n = 5$); 与 Norm 组和 Sham 组相比, $* P < 0.05$, $** P < 0.01$; 与 MCAO 组相比, $# P < 0.05$, $## P < 0.01$ 。

图 4 各组大鼠心肌组织 NGF 和 TrkA 蛋白表达

3 讨论

心肌损伤是缺血性脑卒中患者最严重的并发症之一,这一并发症的发生使得脑卒中患者死亡率大大增加,而缺血性脑卒中致心肌损伤与机体的免疫炎症反应有关^[3],近期研究表明抑制机体炎症反应过程可以有效减轻心肌损伤程度^[4]。天麻素是中药天麻的提取物,具有抗炎和抗氧化作用,可以减轻小鼠脑缺血损伤^[10-11]及过氧化氢诱导的神经元损伤^[12];可以通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制小胶质细胞增殖和炎症反应^[13];可以通过上调 MiR-103 减轻内毒素诱导的 MRC-5 细胞炎症损伤^[14];天麻素还可通过激活 PI3K/Akt 途径、抑制核因子 κ B(NF- κ B) 和 MAPKs 通路活性保护脂多糖诱导 H9c2 心肌细胞的炎症损

伤^[5]。

炎症细胞因子包括促炎和抗炎细胞因子,其中 TNF- α 是主要的促炎细胞因子之一,其与脑缺血致心肌损伤的发病过程密切相关,可引起心肌细胞的凋亡^[15];IL-10 是关键的抗炎细胞因子,在抑制炎症反应中起重要作用。研究表明,钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 可以通过调控 IL-10 的表达水平来减轻脂多糖诱导的心肌细胞损伤^[16]。在本研究中发现天麻素对大鼠动脉血清中 TNF- α 的产生具有抑制作用,而对 IL-10 的产生具有明显促进作用。与此同时 HE 染色检测大鼠心肌组织病理形态,显示模型组出现了心肌纤维断裂,心肌细胞胞质深染,且有炎性细胞浸润;而天麻素治疗组大鼠心肌组织纤维断裂得到部分修复,炎性细胞浸润也大大减少。以上结果提示天麻素可以通过上调血液中抗炎细胞因子 IL-10 的浓度、下调促炎细胞因子 TNF- α 的浓度而发挥抗炎作用,从而保护脑缺血后受损伤的心肌细胞。

NGF 不仅与神经元的生长有关,还与心肌组织中血管生成和细胞的存活有关^[8],甚至可以作为重要媒介参与神经系统、内分泌系统和免疫系统的相互调节^[9]。研究表明实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)大鼠 NGF 水平的上调,可使脑组织炎性细胞浸润减少,神经损害得到有效控制^[17-18]。因此 NGF 在炎症性疾病中可以发挥重要的抗炎作用,这与其对炎症因子的调节密切相关。NGF 与其功能性受体 TrkA 结合后可以抑制 NF- κ B 通路的活性,使促炎细胞因子 TNF- α 产生减少^[19];促进 PI3K/Akt 途径的活性,使抗炎细胞因子 IL-10 产生增加^[20]。这与本研究中天麻素治疗组结果一致,免疫组化染色及 Western Blot 实验均显示天麻素治疗组大鼠 NGF 与 TrkA 表达水平均上升,ELISA 检测显示血 TNF- α 减少,IL-10 升高,因此天麻素对炎症因子的调节可能是通过上调 NGF/TrkA 的水平来实现的。

本研究还发现模型组大鼠虽然 NGF 与 TrkA 表达水平上升,但相较于天麻素治疗组大鼠上升程度较低,且血液中炎症因子的变化与之相反,即 TNF- α 水平较高、IL-10 水平较低,炎症反应更明显,心肌损伤也较严重。说明 NGF 与 TrkA 表达量不同,对体内炎症细胞因子的调节作用也不同,进而影响心肌炎症性损伤的修复效果。研究表明,NGF 的表达量与 IL-10 的水平存在正向相关关系,NGF 剂量越大,越能上调 IL-10 的水平^[21]。因此推测模型组 NGF 与 TrkA 的上调可能是机体的内源性保护机制,但由于上调的剂量不足,使得抗炎细胞因子 IL-10 升高水平不够,未能抑制机体的炎症反应。而天麻素治疗组较大幅度地上调了 NGF/TrkA 的剂量,使得 IL-10 的水平明显升

高,同时 TNF- α 水平下降,从而对脑缺血后心肌组织的炎性损伤进行保护。

综上所述,天麻素可以修复脑缺血所致的炎症性心肌损伤,可能与调节大鼠心肌组织中 NGF/TrkA 的表达、血清中 TNF- α 和 IL-10 的水平有关,这为缺血性卒中患者心肌损伤的临床治疗提供了一定思路。

参考文献:

- [1] YUAN M Z, LI F, FANG Q, et al. Research on the cause of death for severe stroke patients[J]. *J Clin Nurs*, 2018, 27(1-2):450-460.
- [2] HARIRI E, TISMINETZKY M, LESSARD D, et al. Twenty-five-year (1986-2011) trends in the incidence and death rates of stroke complicating acute myocardial infarction[J]. *Am J Med*, 2018, 131(9):1086-1094.
- [3] WINKLEWSKI PJ, RADKOWSKI M, DEMKOW U. Cross-talk between the inflammatory response, sympathetic activation and pulmonary infection in the ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11:213.
- [4] YAO L, CHEN H G, WU Q H, et al. Hydrogen-rich saline alleviates inflammation and apoptosis in myocardial I/R injury via PINK-mediated autophagy[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3):1048-1062.
- [5] YANG P, HAN Y, GUI L, et al. Gastrodin attenuation of the inflammatory response in H9c2 cardiomyocytes involves inhibition of NF- κ B and MAPKs activation via the phosphatidylinositol 3-kinase signaling[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(8):1124-1133.
- [6] ZHANG F, LIN X Y, LIU A H, et al. Maternal subclinical hypothyroidism in rats impairs spatial learning and memory in offspring by disrupting balance of the TrkA/p75^{NTR} signal pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(9):4237-4250.
- [7] NALETOVA I, SATRIANO C, PIETROPAOLO A, et al. The copper(II)-assisted connection between NGF and BDNF by means of nerve growth factor-mimicking short peptides[J]. *Cells*, 2019, 8(4):301.
- [8] MELONI M, CAPORALI A, GRAIANI G, et al. Nerve growth factor promotes cardiac repair following myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2010, 106(7):1275-1284.
- [9] SKAPER SD. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons [J]. *Immunology*, 2017, 151(1):1-15.
- [10] 崔海彬,张倩.天麻素对脑缺血再灌注大鼠大脑皮质的影响及可能机制[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(3):277-279,283.
- [11] PENG Z W, WANG S Q, CHEN G J, et al. Gastrodin alleviates cerebral ischemic damage in mice by improving anti-oxidant and anti-inflammation activities and inhibiting apoptosis pathway [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(4):661-673.
- [12] 尹明姬,池永学,李今子.天麻素保护过氧化氢诱导的神经元氧化损伤的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(15):1836-1838,1843.
- [13] YAO YY, BIAN LG, YANG P, et al. Gastrodin attenuates proliferation and inflammatory responses in activated microglia through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2019, 1717:190-203.
- [14] XI Z N, QIAO Y H, WANG J F, et al. Gastrodin relieves inflammation injury induced by lipopolysaccharides in MRC-5 cells by up-regulation of miR-103[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2):1451-1459.
- [15] JARRAH A A, SCHWARSKOPF M, WANG E R, et al. SDF-1 induces TNF-mediated apoptosis in cardiac myocytes[J]. *Apoptosis*, 2018, 23(1):79-91.
- [16] 巩奇明,李德慧,龚元勋,等. CaMK II 调控脂多糖诱导的心肌细胞内钙、ROS 的作用机制研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 42(3):297-301.
- [17] QU Z, ZHENG N, ZHANG Y F, et al. Preventing the BDNF and NGF loss involved in the effects of cornel iridoid glycoside on attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(9):831-837.
- [18] ZHU L, PAN Q X, ZHANG X J, et al. Protective effects of matrine on experimental autoimmune encephalomyelitis via regulation of ProNGF and NGF signaling[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 100(2):337-343.
- [19] PRENCIPE G, MINNONE G, STRIPPOLI R, et al. Nerve growth factor downregulates inflammatory response in human monocytes through TrkA [J]. *J Immunol*, 2014, 192(7):3345-3354.
- [20] LIEW F Y, XU D, BRINT E K, et al. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(6):446-458.
- [21] MA D, WOLVERS D, STANISZ A M, et al. Interleukin-10 and nerve growth factor have reciprocal upregulatory effects on intestinal epithelial cells [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 284(5):R1323-1329.

收稿日期:2022-01-23;修回日期:2022-02-21