

文章编号 1006-8147(2021)03-0252-04

论 著

# 肠道菌群失调通过促进炎症反应影响颈动脉粥样硬化的形成

韩晋<sup>1,2</sup>, 陈淑媛<sup>2</sup>, 毓青<sup>1</sup>

(1.天津医科大学总医院神经内科, 天津 300052; 2.天津港口医院神经内科, 天津 300456)

**摘要** 目的: 观察肠道菌群失调对颈动脉的影响, 探讨肠道菌群失调对颈动脉粥样硬化形成的机制。方法: C57BL/6 小鼠随机分为对照组( $n=15$ )和肠道菌群失调组( $n=15$ )。肠道菌群失调组小鼠予头孢曲松钠( $0.1\text{ g/mL}$ ,  $2\text{ mL}$ )灌胃, 对照组小鼠予同体积生理盐水灌胃, 2次/d, 共持续6周。灌胃结束后禁食12 h, 行肠道细菌培养及计数, 观察颈动脉苏木素伊红(HE)染色图片, 测颈动脉内膜横截面积和狭窄率, 采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测颈动脉白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)mRNA的表达, 使用Western印迹法观察颈动脉核因子 $\kappa$ B p65(NF- $\kappa$ B p65)的表达情况。结果: 两组在肠道菌群组成(肠球菌、乳酸杆菌及双歧杆菌)上存在差异( $t=2.72, 2.27, 2.56$ , 均 $P<0.05$ )。与对照组比较, 肠道菌群失调组小鼠颈动脉内膜增厚[( $0.14\pm 0.01$ ) $\text{mm}^2$  vs. ( $0.45\pm 0.08$ ) $\text{mm}^2$ ,  $P<0.05$ ], 管腔狭窄率升高[( $2.15\pm 0.92$ )% vs. ( $18.31\pm 6.82$ )%,  $P<0.05$ ], 炎症细胞浸润较多, IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 mRNA以及NF- $\kappa$ B p65蛋白含量明显增多, 差异均有统计学意义( $t=2.15, 2.67, 3.16, 6.95$ , 均 $P<0.05$ )。结论: 肠道菌群调节炎症反应, 影响颈动脉粥样硬化的形成。

**关键词** 肠道菌群失调; 颈动脉粥样硬化; 炎症反应

中图分类号 R543.5

文献标志码 A

## Disrupted gut microbiota affects the formation of carotid atherosclerosis by promoting inflammatory responses

HAN Jin<sup>1,2</sup>, CHEN Shu-yuan<sup>2</sup>, YU Qing<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Department of Neurology, Port Hospital of Tianjin, Tianjin 300456, China)

**Abstract** **Objective:** To observe the effect of disrupted gut microbiota on carotid artery, and explore the mechanism of carotid atherosclerosis caused by disrupted gut microbiota. **Methods:** C57BL/6 mice were divided into two groups randomly, the control group ( $n=15$ ) and the disrupted gut microbiota group ( $n=15$ ). The disrupted gut microbiota group was given ceftriaxone by gavage ( $0.1\text{ g/mL}$ ,  $2\text{ mL}$ ), and the control group was given the same volume of saline, twice a day for 6 weeks. Fasted for 12 hours at the end of gavage, gut microbiota was cultured and counted, the images of hematoxylin eosin (HE) staining of carotid artery were observed, and the cross sectional area and stenosis rate of carotid arterial intima were measured. The expression of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) mRNA in carotid artery was assessed by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) method. The expression of nuclear factor kappa-B p65 (NF- $\kappa$ B p65) was detected by Western blotting method. **Results:** The composition of intestinal flora (enterococcus, lactic acid bacteria and bifidobacterium) was different between the two groups ( $t=2.72, 2.27, 2.56$ , all  $P<0.05$ ). Compare with the control group, carotid intima thickness [( $0.14\pm 0.01$ )  $\text{mm}^2$  vs. ( $0.45\pm 0.08$ )  $\text{mm}^2$ ,  $P<0.05$ ], lumen stenosis rate [( $2.15\pm 0.92$ )% vs. ( $18.31\pm 6.82$ )%,  $P<0.05$ ], infiltrated inflammatory cells, and the expression of IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 mRNA and NF- $\kappa$ B p65 protein ( $t=2.15, 2.67, 3.16, 6.95$ , all  $P<0.05$ ) were significantly increased in the disrupted gut microbiota group. The results showed there were significant differences between two groups. **Conclusion:** Disrupted gut microbiota affects the formation of carotid atherosclerosis by regulating the inflammatory response.

**Key words** disrupted gut microbiota; carotid atherosclerosis; inflammatory response

人类肠道中有着数以万计与人体共生的微生物, 总称为肠道菌群。它们在机体吸收营养物质和维持能量动态平衡方面起着重要作用, 且对维持宿主肠黏膜屏障的完整和正常的免疫功能具有重要作用。近年来, 肠道菌群失调成为相关医学研究的

热点。越来越多的研究表明, 肠道菌群失调与多种自身免疫性疾病相关, 如自身免疫性肝病、糖尿病、多发性硬化及强直性脊柱炎等。动脉粥样硬化也是一种慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>, 好发于中老年人群, 其随着年龄的增长逐渐加重, 是心脑血管病中最常见的病变之一, 也是心脑血管疾病共同的病理基础。其发病涉及多种炎性介质, 而阻断炎症反应, 可减轻动

作者简介 韩晋(1980-), 女, 主治医师, 硕士在读, 研究方向: 癫痫; 通信作者: 毓青, E-mail: 1433428114@qq.com。

脉粥样硬化的进展。基于以上研究背景,笔者推测肠道菌群失调可能与动脉粥样硬化相关。本实验通过观察肠道菌群失调对小鼠颈动脉结构的影响、管腔狭窄率的变化和炎症标志物的变化[白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1,TGF- $\beta$ 1)以及核因子  $\kappa$ B p65(nuclear factor kappa-B p65,NF- $\kappa$ B p65)],探讨肠道菌群失调与颈动脉粥样硬化的关系,以期为临床预防、治疗动脉粥样硬化提供新的方向。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物分组及处理 体重( $20\pm 2$ ) g 的6周龄雄性无特定病原体(SPF)级C57BL/6小鼠[购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物饲养许可证号:SCXK(京)2016-0006],于SPF环境设施饲养。适应性喂养7 d后,随机分为对照组和肠道菌群失调组,每组15只。对照组小鼠每天予生理盐水0.2 mL灌胃,肠道菌群失调组小鼠予同体积0.1 g/mL的头孢曲松灌胃,间隔8 h,2次/d,共持续6周。灌胃结束后,禁食12 h,10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)麻醉后处死并取组织。所有实验动物的操作及饲养均符合国家标准,遵循人道主义原则,通过伦理委员会审批。

1.2 肠道菌群培养和计数 无菌环境下取升结肠内容物,称重后即刻将其稀释为 $10^{-7}$ 的浓度,依次

接种于肠球菌、乳酸杆菌以及双歧杆菌的培养基中,前者置于35℃培养箱中培养24 h,后两者置于35℃厌氧培养箱中培养48 h,最后,对相应菌群进行计数。结果以每克升结肠中内容物重量的菌落形成单位的对数值来表示( $\lg$ CFU/g)。

1.3 颈动脉苏木素伊红(HE)染色 在显微镜辅助下取双侧颈动脉,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗后,40 g/L多聚甲醛溶液固定,4℃保存备用。组织常规脱水、透明、浸蜡、包埋、切片,切片厚度6  $\mu$ m,切片进行HE染色,光镜下观察颈动脉的形态。

1.4 颈动脉内膜横截面积和狭窄率 用Image Profession Plus 6.0软件进行图文分析,分别测算颈动脉内膜横截面积和管腔面积,用血管的狭窄率来反映动脉的内膜增生情况,狭窄率(%)=内膜横截面积/(内膜横截面积+管腔面积) $\times 100\%$ 。

1.5 采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR) 分别提取每只小鼠颈动脉RNA,取10  $\mu$ L后行逆转录操作,以检测RNA的表达水平。引物序列见表1,以 $\beta$ -actin为内参,扩增条件为:95℃预变性30 s,进入循环,95℃变性5 s,60℃退火30 s,共循环40次,随后95℃延伸15 s,60℃延伸1 min,95℃再延伸15 s,最后降至4℃。分别得到IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1和内参 $\beta$ -actin的Ct值, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算出IL-6、TNF- $\alpha$ 以及TGF- $\beta$ 1的相对表达量。

表1 RT-PCR引物设计

Tab 1 The primers of real-time PCR

引物名称	上游(5'→3')	下游(5'→3')	产物长度(bp)
IL-6	CTCCGCAAGAGACTTCCAG	GGTCTGTTGTGGGTGGTATC	119
TNF- $\alpha$	CTGAACCTTCGGGGTGATCGG	GGCTTGCTCACTCGAATTTTGAGA	122
TGF- $\beta$ 1	CACACTGCAAGTGGACATC	GCAGAAGTTGGCATGGTAG	177
$\beta$ -actin	GGATGCAGAAGGAGATTACTGC	CCACCGATCCACACAGACTA	94

注:IL-6:白细胞介素-6;TNF- $\alpha$ :肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;TGF- $\beta$ 1:转化生长因子- $\beta$ 1

1.6 Western 印迹法测颈动脉NF- $\kappa$ B p65的表达 用10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)腹腔注射麻醉后,冰PBS冲洗颈动脉。采用BCA法进行蛋白定量,每孔加等量蛋白进行SDS-PAGE凝胶电泳,电转到聚二偏氟乙烯(PVDF)膜上,1.5%胎牛血清在室温条件下封闭1 h,分别加入一抗NF- $\kappa$ B p65(1:1 000, Abcam)和 $\beta$ -actin(1:2 000, Sigma-Aldrich),室温条件下孵育12 h,于4℃条件下孵育过夜。加二抗(1:5 000, Santa Cruz),室温条件下孵育2 h。化学发光法曝光,使用Image J软件扫描图片测灰度值,以 $\beta$ -actin作为内参,计算NF- $\kappa$ B p65的相对表达水平。

1.7 统计学处理 使用GraphPad Prism 6.0软件进行统计学分析,计量资料首先进行正态性检验,对符合正态性分布的计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较使用 $t$ 检验,不符合正态性分布的计数资料使

用中位数(四分位间距)表示,进行秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

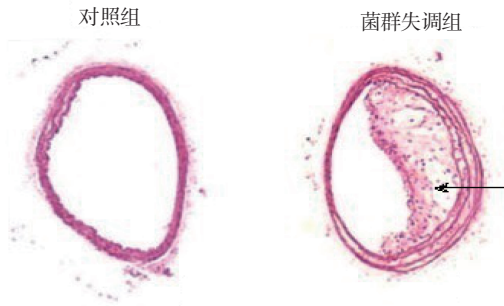
2.1 肠道菌群失调的验证 为了验证肠道菌群失调动物模型是否造模成功,进行了肠道菌群培养计数,结果显示,肠道菌群失调组小鼠肠球菌明显增多,乳酸杆菌和双歧杆菌明显减少,与对照组相比,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表2。

表2 两组肠道菌群的分布( $\bar{x}\pm s$ ,  $\lg$ CFU/g)

Tab 2 Distribution of gut microbiota between two groups( $\bar{x}\pm s$ ,  $\lg$ CFU/g)

组别	例数	肠球菌	乳酸杆菌	双歧杆菌
对照组	15	6.91 $\pm$ 0.31	8.01 $\pm$ 0.29	7.41 $\pm$ 0.50
菌群失调组	15	8.76 $\pm$ 0.54	5.86 $\pm$ 0.41	4.96 $\pm$ 0.52
$t$		2.72	2.27	2.56
$P$		0.02	0.04	0.03

2.2 肠道菌群失调促进小鼠颈动脉粥样硬化的形成 对照组颈动脉 HE 染色显示管腔呈圆形,内膜光滑,管腔面有单层细胞覆盖,细胞完整、排列整齐,中膜主要见梭形平滑肌细胞。肠道菌群失调组,动脉管腔变窄,内膜粗增厚,伴有大量炎性细胞浸润,中膜平滑肌细胞排列紊乱,内膜、中膜分界不清(图 1)。



注:箭头所示,肠道菌群失调组小鼠颈动脉内膜增厚

图 1 两组颈动脉 HE 染色比较(400×)

Fig 1 Comparison of images of HE staining of carotid arteries between two groups(400×)

2.3 肠道菌群失调促进颈动脉内膜增厚、管腔变窄 颈动脉 HE 染色显示,肠道菌群失调组颈动脉内膜横截面积增大、狭窄率严重,与对照组比较存在差异(均  $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组颈动脉内膜横截面积和管腔狭窄率( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Cross sectional area intima and stenosis rate of carotid arterial between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	内膜横截面积(mm <sup>2</sup> )	管腔狭窄率(%)
对照组	15	0.14±0.01	2.15±0.92
菌群失调组	15	0.45±0.08	18.31±6.82
<i>t</i>		2.26	2.52
<i>P</i>		0.04	0.03

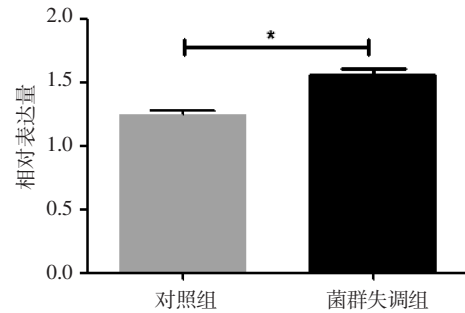
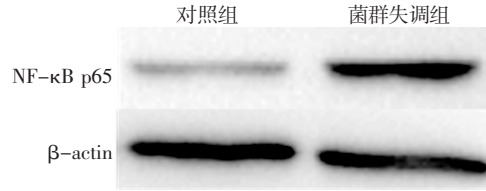
2.4 肠道菌群失调促进小鼠颈动脉炎性因子的表达 小鼠颈动脉组织 RT-PCR 结果表明,肠道菌群失调组小鼠颈动脉的 IL-6、TNF- $\alpha$  以及 TGF- $\beta$ 1 mRNA 相对表达量显著增加,与对照组比差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ),见表 4。小鼠颈动脉组织 Western 结果表明,肠道菌群失调组小鼠颈动脉的 NF- $\kappa$ B p65 表达显著增加,与对照组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 2。

表 4 两组颈动脉 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 mRNA 相对表达量( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 4 The expression of IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 mRNA in carotid artery between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	IL-6	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$ 1
对照组	15	1.02±0.28	1.16±0.21	1.05±0.31
菌群失调组	15	2.61±0.62	2.98±0.82	4.22±0.83
<i>t</i>		2.15	2.67	3.16
<i>P</i>		0.04	0.03	0.00

注:IL-6:白细胞介素-6;TNF- $\alpha$ :肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;TGF- $\beta$ 1:转化生长因子- $\beta$ 1



注:NF- $\kappa$ B p65: 核转录因子- $\kappa$ B p65; $\beta$ -actin: $\beta$ -肌动蛋白;与对照组比较,\* $P<0.05$

图 2 两组颈动脉 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达情况

Fig 2 The expression of NF- $\kappa$ B p65 in carotid artery between two groups

### 3 讨论

肠道菌群作为人体的天然屏障,在整个生命周期中对维持机体的健康发挥了重要的作用,其参与早期肠道免疫的形成,可影响机体的新陈代谢、维持免疫反应的稳定性、对抗感染和参与炎症反应等<sup>[2]</sup>。动脉粥样硬化是多种心脑血管疾病最常见的病理基础,而炎症在动脉粥样硬化形成过程中发挥了重要的作用<sup>[3-4]</sup>。失衡的肠道菌群可显著增加肠道的通透性,激活机体固有免疫系统,导致全身慢性炎症状态,诱发血管炎性反应<sup>[5]</sup>。有研究发现,肠道菌群可调节炎性细胞的活化<sup>[6]</sup>,肠道菌群移植使血管血栓风险增加<sup>[7]</sup>,因此,维持肠道菌群平衡十分重要。但是,其与动脉粥样硬化是否相关鲜有报道。

多种炎性细胞因子可调控动脉粥样硬化的发生、发展,有研究表明 IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎性介质的释放,可引起继发性动脉管壁的损伤,促进动脉粥样硬化的发展<sup>[8]</sup>。IL-6 是触发动脉粥样硬化发生过程中非常重要的上游炎性细胞因子<sup>[9]</sup>,降低 IL-6 是预防动脉粥样硬化发生、发展的关键<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$  也是一种非常重要的炎性细胞因子,能够活化一系列细胞内信号通路,诱导炎性细胞因子释放、血管内皮黏附分子-1 和细胞间黏附分子聚集,造成血管壁损伤<sup>[11]</sup>。大量研究表明,TNF- $\alpha$  在最初的内源性免疫反应中有重要作用,其促进和(或)放大的局部炎症反应<sup>[12-13]</sup>。

基于以上研究,笔者推测肠道菌群通过影响免疫炎症反应,影响了动脉粥样硬化的发生。本实验



在参照其他相关研究<sup>[14]</sup>的基础上,根据肠道菌群培养及计数情况,将头孢曲松灌胃延长至6周,成功制作了肠道菌群失调的小鼠模型。血管内皮的损伤是动脉粥样硬化形成的第一步<sup>[15]</sup>。笔者对本标本进行HE染色,发现颈动脉壁内存在大量的炎性细胞浸润,观察菌群失调组的颈动脉内膜横截面积增大和血管狭窄率明显高于对照组。有研究表明,TGF- $\beta$ 1能够刺激细胞外基质增生,通过抑制肌腱蛋白C和金属基质蛋白酶-9的活性,促进胶原的合成,进而促进细胞外基质于动脉内膜沉积,并增强动脉内膜对脂蛋白的捕获,最终促进斑块的生长及进展<sup>[16-17]</sup>,参与动脉粥样硬化形成、发展的关键环节。本研究发现,肠道菌群失调组小鼠颈动脉内膜增厚及TGF- $\beta$ 1表达明显增加,说明肠道菌群失调参与动脉粥样硬化的发生。本研究还发现,IL-6以及TNF- $\alpha$ 促炎因子于颈动脉内过度表达,推测肠道菌群失调导致了其异常表达。多种炎性细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ )可激活转录因子NF- $\kappa$ B<sup>[18-19]</sup>。而NF- $\kappa$ B信号通路则被认为是血管内皮细胞激活所致炎症反应的重要途径之一<sup>[20]</sup>。NF- $\kappa$ B在TNF- $\alpha$ 的作用下活化并转移到细胞核内,诱导细胞凋亡,加重炎症反应,同时,活化的NF- $\kappa$ B可诱导TNF- $\alpha$ 的活化,促进动脉粥样硬化的发展<sup>[21]</sup>。本研究中,在肠道菌群失调组,NF- $\kappa$ B p65的表达量显著增多。笔者推测肠道菌群失调通过NF- $\kappa$ B的途径影响了动脉粥样硬化的发生、发展。

综上所述,本研究发现,肠道菌群失调诱发了致炎性细胞因子的活化,影响了动脉粥样硬化的发生、发展。纠正肠道菌群失调可以作为抗动脉粥样硬化治疗新的靶点,为临床治疗提供新的策略和方向。但肠道菌群失调对人类颈动脉的影响尚未知,以后尚需进一步的临床观察以明确。

#### 参考文献:

- [1] Zhu Y, Xian X E, Wang Z Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80
- [2] Org E, Mehrabian M, Lusis A J. Unraveling the environmental and genetic interactions in atherosclerosis: central role of the gut microbiota[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 387
- [3] Rose H, Low H, Dewar E, et al. The effect of HIV infection on atherosclerosis and lipoprotein metabolism: a one year prospective study[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(1): 206
- [4] Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease[J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 604
- [5] Kim S, Jazwinski S M. The gut microbiota and healthy aging: a mini-review[J]. *Gerontology*, 2018, 64(6): 513
- [6] Czaja A J. Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(42): 9257
- [7] Zhu W, Gregory J C, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111
- [8] Ramji D P, Davies T S. Cytokines in atherosclerosis: key players in all stages of disease and promising therapeutic targets[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(6): 673
- [9] Hartman J, Frishman W H. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy[J]. *Cardiol Rev*, 2014, 22(3): 147
- [10] Li M, Van Esch B, Henricks P, et al. The anti-inflammatory effects of short Chain fatty acids on lipopolysaccharide-or tumor necrosis factor  $\alpha$ -stimulated endothelial cells via activation of GPR41/43 and inhibition of HDACs[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 533
- [11] Chen P J, Wang Y L, Kuo L M, et al. Honokiol suppresses TNF- $\alpha$ -induced neutrophil adhesion on cerebral endothelial cells by disrupting polyubiquitination and degradation of I $\kappa$ B $\alpha$ [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26554
- [12] Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G. TNF $\alpha$  in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(1): 49
- [13] Wang Y, Li Y, Wu Y, et al. 5TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  neutralization ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage in male mice[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(7): 2677
- [14] 郭佳汶,程如越,张瑜杰,等.鼠李糖乳杆菌对头孢曲松引起的幼年期肠道菌群及生长发育异常的改善效果研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(9): 1107
- [15] Cahill P A, Redmond E M. Vascular endothelium - gatekeeper of vessel health[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 97
- [16] Zhao J, Xie L D, Song C J, et al. Urapidil improves atherosclerosis by controlling C-reactive protein, monocyte chemoattractant protein-1 and transforming growth factor- $\beta$  expression in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(6): 1647
- [17] Golledge J, Clancy P, Maguire J, et al. The role of tenascin C in cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(1): 19
- [18] Kim M, Jung K, Kim I S, et al. TNF- $\alpha$  induces human neural progenitor cell survival after oxygen-glucose deprivation by activating the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4): 14
- [19] Li R, Guo Y, Zhang Y, et al. Salidroside ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1103
- [20] Mussbacher M, Salzman M, Brostjan C, et al. Cell type-specific roles of NF- $\kappa$ B linking inflammation and thrombosis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 85
- [21] Zhou P, Lu S, Luo Y, et al. Attenuation of TNF- $\alpha$ -induced inflammatory injury in endothelial cells by ginsenoside Rb1 via inhibiting NF- $\kappa$ B, JNK and p38 signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 464

(2020-09-10 收稿)