

文章编号 1006-8147(2023)04-0349-05

论 著

基于网络药理学及分子对接探究酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷协同抗抑郁的作用机制

夏梦琳,牛菀菀,林道正,乔卫

(天津医科大学药学院天然药物化学教研室,天津 300070)

摘要 目的:基于网络药理学和分子对接技术探讨酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷协同抗抑郁的作用机制。方法:TCMSP等数据库中检索酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷类化合物,Swiss Target prediction 预测靶点,GeneCards等数据库中检索抑郁症靶点,取交集靶点。STRING、Cytoscape 3.7.2 构建 PPI 网络图,DAVID 进行 KEGG 富集分析。利用 Auto Dock Tools1.5.6 对活性成分及关键靶点进行分子对接验证。结果:获得异喹啉生物碱、黄酮碳苷与抑郁症三者交集靶点 18 个。主要通过 TP53、Akt1、GSK3B 等核心靶点,作用于神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺能突触、钙信号通路等多条通路。分子对接结果显示关键成分与 Akt1、TP53 的对接分数较低。结论:酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷通过多靶点、多通路协同发挥抗抑郁作用。

关键词 酸枣仁;异喹啉生物碱;黄酮碳苷;抑郁症;网络药理学;分子对接

中图分类号 R961+ R749.4

文献标志码 A

Exploring the synergistic antidepressant mechanism of isoquinoline alkaloids and flavonoid carboglycosides from *Zizyphi Spinosae Semen* on network pharmacology and molecular docking technology

XIA Meng-lin, NIU Yu-yu, LIN Dao-zheng, QIAO Wei

(Department of Natural Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To explore the mechanism of synergistic antidepressant effect of isoquinoline alkaloids and flavonoid carboglycosides from *Zizyphi Spinosae Semen* based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The isoquinoline alkaloids and flavonoid carboglycosides of *Zizyphi Spinosae Semen* were searched in TCMSP and other databases. The compound targets were predicted by Swiss Target Prediction. Depression related targets were retrieved from GeneCards and other databases. After the intersection, the intersection target of disease and compound was obtained. STRING database and Cytoscape 3.7.2 was used to construct PPI diagram, DAVID database was used for KEGG enrichment analysis. The active ingredients and key targets were verified by molecular docking using Auto Dock Tools 1.5.6. **Results:** Eighteen intersecting targets of isoquinoline alkaloids, flavonoid carboglycosides and depression were obtained. It mainly acted on multiple pathways such as neuroactive ligand-receptor interaction, serotonergic synapse, calcium signaling pathway through core targets were TP53, Akt1 and GSK3B. Molecular docking results showed that the docking scores of key components with Akt1 and TP53 were low. **Conclusion:** Isoquinoline alkaloids and flavonoid carboglycosides from *Zizyphi Spinosae Semen* synergistically exert antidepressant effects through multiple targets and multiple pathways.

Key words *Zizyphi Spinosae Semen*; isoquinoline alkaloids; flavonoid carboglycosides; depression; network pharmacology; molecular docking

抑郁症是一种精神障碍疾病,由多种应激引起,以情绪低落为主,常伴有快感减退、思维迟缓等。最新研究数据显示,中国成年人具有抑郁障碍的终生患病率为 6.8%,其中抑郁症患病率达 3.4%^[1],预计到 2030 年,它将成为全世界第二大疾病^[2]。

酸枣仁是鼠李科植物酸枣的干燥成熟种子^[3],具有抗抑郁、镇静催眠等药理活性,其中黄酮和生物碱是其发挥药效的主要物质,同时酸枣仁生物碱部位和黄酮部位相配伍具有明显的协同抗抑郁作

用^[4-6]。本研究基于网络药理学方法,对酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷类化合物进行靶点预测,构建“成分-关键靶点-作用通路”可视化网络图,并对关键成分及关键靶点进行分子对接验证,为更全面探索酸枣仁抗抑郁作用的分子机制提供理论支撑。

1 材料与方法

1.1 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷成分收集 检索中药系统药理数据库与分析平台(TCMSP)(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)以及相关文献收集酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷类化合物,将筛选得到的酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷类化合物通过 ChemBioDraw Ultra 14.0 软件画出其化学结构,并以(*cdx)格式保存。

基金项目 天津市自然科学基金重点项目(17JCZDJC33200);国家级大学生创新创业训练计划项目(202210062016)

作者简介 夏梦琳(1997-),女,硕士在读,研究方向:中药药理与药效学物质基础;通信作者:乔卫,E-mail:qiaowei@tmu.edu.cn。

1.2 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷抗抑郁潜在靶点的预测与筛选 将各个化合物的(*cdx)文件上传至 Swiss Tar-get prediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)网站,进行成分的靶点预测,将所有成分的预测靶点进行整合。在 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、OMIM(<https://omim.org/>)以及 Drug Bank(<https://go.drugbank.com/>)中检索与抑郁症相关的所有疾病靶点,中位数筛选保留相关性较强的疾病靶点后合并去重,将成分作用靶点与抑郁症相关疾病靶点取交集处理后,得到两者共同靶点。

1.3 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷抗抑郁靶点 PPI 网络构建 利用 STRING(<https://cn.string-db.org/>)数据库,输入酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷抗抑郁的相关靶点基因,物种选择人,构建蛋白质相互作用网络图,并保存为(*TSV)格式。接着通过 Cytoscape 3.7.2 软件,对其进行网络拓扑分析,根据 Degree 值筛选抗抑郁的关键靶点。

1.4 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷抗抑郁靶点 KEGG 分析 将酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷抗抑郁相关靶点基因输入 DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库中,进行 KEGG 通路注释分析。

1.5 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷“成分-关键靶点-作用通路”网络构建 利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“成分-关键靶点-作用通路”网络图。

1.6 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷关键成分与关键靶点的分子对接 利用 Chem Bio 3D Ultra 14.0 软件将筛选出的酸枣仁异喹啉生物碱、黄酮碳苷的关键成分转化为 3D 格式,并对其进行能量最小化处理。关键蛋白的三维结构由 PDB(<https://www.pdb.org/>)数据库中获取。然后利用 Auto Dock Tools1.5.6 软件对上述成分及靶点进行前处理,保存为(*pdbqt)格式,并对其进行分子对接,计算结合自由能。最后利用 PyMOL 软件对关键成分及关键蛋白的结合模式进行可视化处理。

2 结果

2.1 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷主要成分 搜索 TCMSP 数据库以及相关文献,整合出酸枣仁异喹啉生物碱共 9 种,黄酮碳苷共 18 种(表 1)。

2.2 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷成分抗抑郁潜在靶点 将上述异喹啉生物碱及黄酮碳苷化合物的(*cdx)文件上传至 Swiss Target prediction 网站,进行化合物靶点预测、整合、删除重复值,预测得到

表 1 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷类化合物信息表
Tab 1 Information table of isoquinoline alkaloids and flavonoid carboglycosides from ZZS

类别	序号	成分	英文名
异喹啉生物碱	1	荷叶碱	Nuciferine
	2	N-甲基巴婆碱	N-Methylasimilobine
	3	鹅掌楸宁碱	Caaverine
	4	观音莲明碱	Lysicamine
	5	木兰花碱	Magnoflorine
	6	去甲异紫堇定碱	Norisocorydine
	7	酸李碱	Zizyphusine
	8	右旋衡州乌药碱	Coclaurine
	9	原荷叶碱	N-Nornuciferine
黄酮碳苷	10	斯皮诺素	Spinosyn
	11	酸枣黄素	Zivulgarin
	12	2-O-葡萄糖基异当药素	2-O-glucoylisoswertisin
	13	6"-芥子酰斯皮诺素	6"-sinapoylspinosin
	14	6"-阿魏酰斯皮诺素	6"-feruloylspinosin
	15	6"-对羟基苯甲酰斯皮诺素	6"-phydroxylbenzoylspinnosin
	16	6"-对香豆酰斯皮诺素	6"-pcoumaroylspinosin
	17	当药黄素	Swertisin
	18	异当药黄素	Isoswertisin
	19	葛根素	Puerarin
	20	异牡荆素	Isovitexin
	21	牡荆素	Vitexin
	22	异牡荆素-2"-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	Isovitexin-2"-O-β-D-glucopyranoside
	23	异斯皮诺素	Isospinosin
	24	洋芹素-6-C-β-D-葡萄糖苷	Apigenin-6-C-β-D-glucopyranoside
	25	维采宁-2	Vicenin-2
	26	6"-香草酰斯皮诺素	6"-vanilloylspinosin
	27	6",6"-二阿魏酰异斯皮诺素	6",6"-diferuloylspinosin

异喹啉生物碱共 350 个靶点,黄酮碳苷共 368 个靶点。从 GeneCards、OMIM、DrugBank 等数据库中筛选抑郁症的相关靶点,整合、删除重复值,共得 320 个疾病靶点。将化合物靶点与疾病靶点进行整合,筛选出共同的靶点,得到化合物-疾病-靶点相交的韦恩图(图 1)。结果显示,化合物与疾病交集靶点共有 68 个(表 2),异喹啉生物碱与黄酮碳苷共有交集靶点 144 个,其中与抑郁症相关靶点有 18 个,分别为 ABCB1、ACE、Akt1、DRD2、CYP1A2、DRD2、DRD4、GSK3B、HTR2A、HTR2C、LRRK2、MAOA、MMP9、OPRM1、PRKCA、PRKCG、PSEN1、SLC6A2、AR。

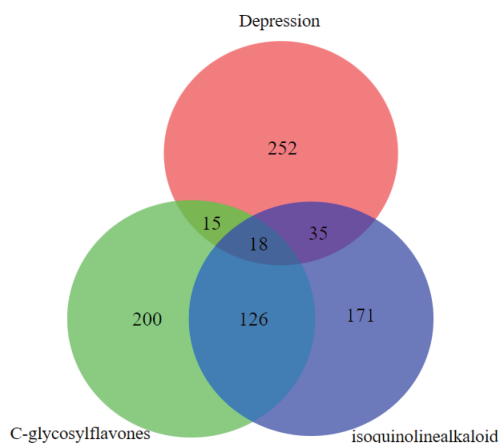


图 1 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷-抑郁靶点韦恩图

Fig 1 Venn diagram of isoquinoline alkaloids and flavonoid carboglycosides from ZZS -targets of depression

2.3 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷抗抑郁靶点 PPI 网络构建 将上述化合物与疾病的交集靶点输入 STRING 数据库中,得到蛋白互作网络关系图,隐藏网络中断开的节点,置信度选择 0.7,输出为 TSV 文件,导入 Cytoscape 软件,利用 Network Analyzer 插件对其进行网络拓扑分析,网络图共包含 63 个节点,182 条边,图中节点颜色和大小代表每个靶点的 Degree 值,节点越大,颜色越深,Degree 值越大。根据 Degree 值推断 TP53、Akt1、SLC6A3、MAPK1、SLC6A4、GSK3B、GRIN1、CASP3、APP、MAOA 可能为酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷抗抑郁的关键靶点,其中 Akt1、GSK3B、MAOA 为酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷共有靶点。

2.4 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷抗抑郁靶点 KEGG 分析 将化合物与疾病的交集靶点输入 DAVID 数据库中,结果显示,68 个潜在靶点共涉及 83 条信号通路($FDR < 0.05$),主要富集在神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺能突触、钙信号通路、多巴胺能突触、cAMP 信号通路、Rap1 信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等方面(图 3)。

表 2 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷抗抑郁相关靶点

Tab 2 Antidepressant targets of isoquinoline alkaloids and flavonoid carboglycosides from ZZS

编号	蛋白名称	基因号	编号	蛋白名称	基因号
1	ABCB1	P08183	35	HTR3A	P46098
2	ACE	P12821	36	HTR4	Q13639
3	Akt1	P31749	37	IL2	P60568
4	APP	P05067	38	LRRK2	Q5S007
5	AR	P10275	39	MAOA	P21397
6	CAMK2B	Q13554	40	MAOB	P27338
7	CASP3	P42574	41	MAP2K1	Q02750
8	CHRM2	P08172	42	MAP2K2	P36507
9	CHRNA7	P36544	43	MAPK1	P28482
10	CSNK1D	P48730	44	MAPT	P10636
11	CYP1A2	P05177	45	MMP9	P14780
12	CYP2D6	P10635	46	MTOR	P42345
13	CYP3A4	P08684	47	NOS1	P29475
14	DNMT1	P26358	48	NR3C2	P08235
15	DPP4	P27487	49	OPRM1	P35372
16	DRD1	P21728	50	P2RX7	Q99572
17	DRD2	P14416	51	PDGFRB	P09619
18	DRD3	P35462	52	PON1	P27169
19	DRD4	P21917	53	PRKCA	P17252
20	ESR1	P03372	54	PRKCG	P05129
21	FGFR1	P11362	55	PRKCZ	Q05513
22	GABRA1	P14867	56	PSEN1	P49768
23	GABRB3	P28472	57	SHH	Q15465
24	GRIK2	Q13002	58	SLC18A2	Q05940
25	GRIN1	Q05586	59	SLC2A1	P11166
26	GRIN2A	Q12879	60	SLC6A2	P23975
27	GRM1	Q13255	61	SLC6A3	Q01959
28	GSK3B	P49841	62	SLC6A4	P31645
29	HTR1A	P08908	63	TACR1	P25103
30	HTR1B	P28222	64	TH	P07101
31	HTR1D	P28221	65	TNF	P01375
32	HTR2A	P28223	66	TP53	P04637
33	HTR2B	P41595	67	TSPO	P30536
34	HTR2C	P28335	68	TTR	P02766

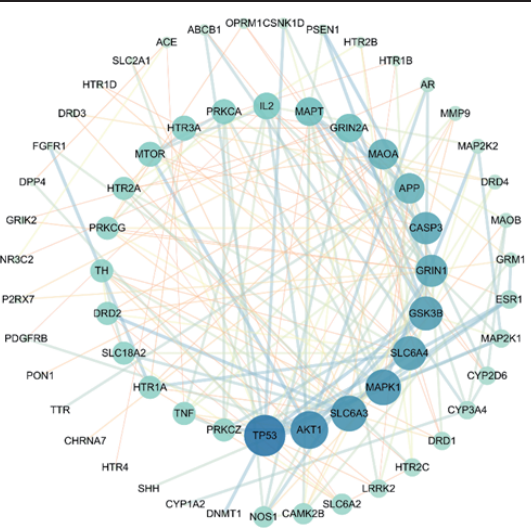


图 2 交集靶点 PPI 网络图

Fig 2 PPI network diagram of intersection targets

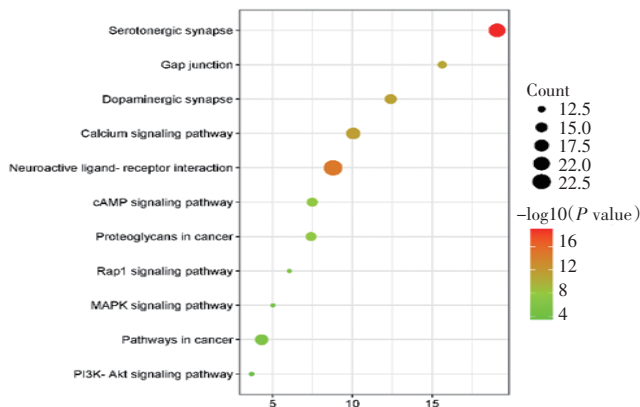


图 3 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷抗抑郁潜在靶点 KEGG 富集结果

Fig 3 KEGG enrichment analysis of potential antidepressant targets of isoquinoline alkaloids and flavonoid carboglycosides from ZZS

2.5 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷“成分-关键靶点-作用通路”网络图构建 根据上述 11 条通路绘制“成分-关键靶点-作用通路”网络图(图 4),网络图中共包含 106 个节点,570 条边。利用 Network Analyzer 插件对其进行网络拓扑分析,Degree 值越大,节点越大。结果表明,异喹啉生物碱中 N-甲基巴婆碱、木兰花碱、原荷叶碱、荷叶碱以及黄酮碳苷中葛根素、异牡荆素、洋芹素-6-C- β -D-葡萄糖苷、当药黄素的 Degree 值较大,可能为抗抑郁的主要活性成分。

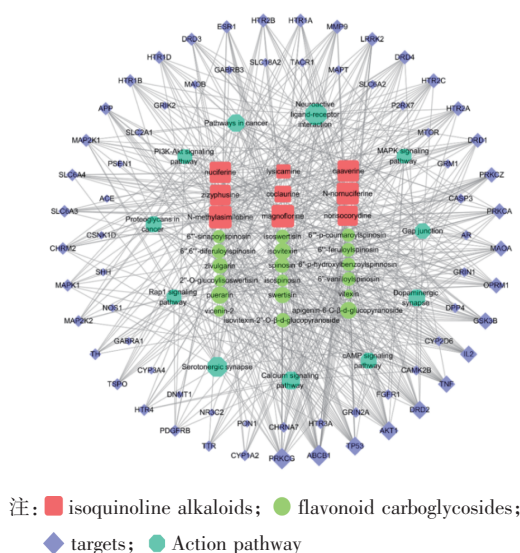


图 4 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷“成分-关键靶点-作用通路”网络图

Fig 4 "Ingredient-key targets-action pathways" network diagram of isoquinoline alkaloids and flavonoid carboglycosides from ZZS

2.6 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷关键成分与关键靶点的分子对接 运用 Auto Dock Tools1.5.6 软件对筛选出 Degree 值靠前的酸枣仁异喹啉生物

碱、黄酮碳苷及靶点蛋白 TP53、Akt1、MAPK1、GSK3B、MAOA 进行分子对接,计算对接分数,通常认为,对接分数越低,靶蛋白与配体的相互作用越强。从图 5 可见,所有化合物与 Akt1、TP53 的结合分数都较低,以木兰花碱及葛根素与 Akt1 的对接结果为例,利用 PyMOL 软件进行可视化分析,得到了木兰花碱、葛根素与 Akt1 的对接结构与对接模式图(图 6、7)。绿色代表氢键作用、红色代表静电作用,紫色代表疏水作用。木兰花碱与残基 SER205 存在氢键作用力,与残基 LYS268 存在静电作用力,与残基 TRP80、VAL270、LEU264 存在疏水作用。葛根素与残基 THR81、THR82、SER205、ASP292 存在氢键作用力,与残基 TRP80、LEU210、LEU264、VAL270 存在疏水作用,可认为主要通过这些作用力来增强化合物与靶点蛋白的结合能力。

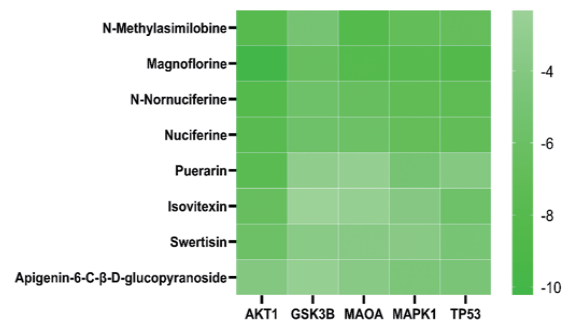


图 5 酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷关键成分与关键靶点蛋白的对接结果热图

Fig 5 Heat map of docking results of key components and key target proteins of isoquinoline alkaloids and flavonoid carboglycosides from ZZS

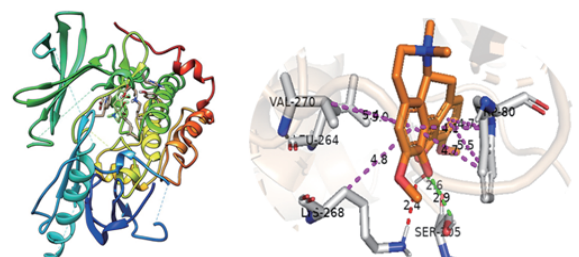


图 6 木兰花碱与 Akt1 对接结构(左)与对接模式图(右)

Fig 6 The docking structure (left) and docking pattern (right) of magnolaine and Akt1

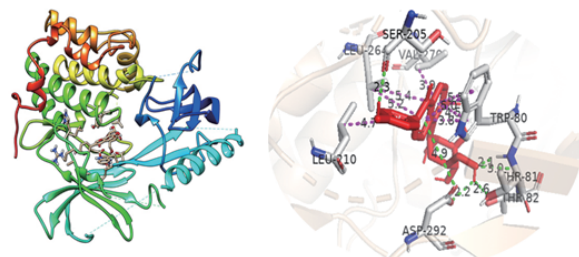


图 7 葛根素与 Akt1 的对接结构(左)与对接模式图(右)

Fig 7 The docking structure (left) and docking pattern (right) of puerarin and Akt1

3 讨论

目前认为抑郁症的发病机制主要包括5-羟色胺合成不足、下丘脑-垂体-肾上腺轴改变、神经可塑性与神经元的生成、炎症刺激、脑结构和功能改变、环境因素和遗传因素^[7]、神经元自噬激活和受抑^[8]等。

本文通过网络药理学的方法,对酸枣仁异喹啉生物碱和黄酮碳苷类化合物中具有抗抑郁活性的成分、作用靶点及相关通路进行预测及筛选。通过网络拓扑分析,结果表明异喹啉生物碱中N-甲基巴婆碱、木兰花碱、原荷叶碱、荷叶碱以及黄酮碳苷中葛根素、异牡荆素、洋芹素-6-C- β -D-葡萄糖苷、当药黄素可能为抗抑郁主要活性成分。通过构建酸枣仁异喹啉类生物碱与黄酮碳苷类化合物抗抑郁相关靶点PPI网络并对其进行拓扑分析,表明枣仁异喹啉类生物碱与黄酮碳苷类化合物协同发挥抗抑郁效果的关键靶点主要集中在TP53、Akt1、MAPK1、GSK3B等,分子对接结果进一步验证酸枣仁异喹啉生物碱及黄酮碳苷关键成分与关键靶点的结合作用。Akt1作为Akt的3种亚型之一,主要参与细胞的生存通路和生长控制^[9]。GSK3B作为磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B信号通路的下游基因,对调控糖原合成酶的活性,调节细胞的分化、增殖和凋亡等具有重要作用^[10-11]。研究表明,磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B信号通路上调可以减轻神经细胞凋亡,促进神经蛋白合成,诱导神经再生,改善神经元存活率,从而改善抑郁症状^[12]。KEGG通路富集分析结果表明,神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺能突触、钙信号通路、cAMP信号通路可能为酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷发挥抗抑郁活性的主要通路。5-羟色胺是一种单胺类神经递质,在中枢神经类疾病中起重要作用。抑郁情绪状态的发生与5-羟色胺等神经递质介导的突触传递效能的持续改变有着密切关系^[13]。研究证明,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂可以改善突触可塑性,发挥抗抑郁作用^[14]。钙离子是参与神经递质以及神经系统内细胞间信号释放的关键化学物质。张丽萍等^[15]证明,抑郁模型大鼠海马神经元的凋亡与海马突触体内游离钙离子显著升高具有相关性。cAMP信号通路是一种细胞内信号通路,参与神经干细胞的转变为神经元的过程,与学习和记忆能力有关,可以系统性干扰一系列神经病理反应,例如区域大脑活动异常、突触功能改变和神经元生成过程受损,而这些病理反应可诱导抑郁症^[16-17]。

本文采用网络药理学及分子对接方法预测分析出酸枣仁异喹啉生物碱中N-甲基巴婆碱、木兰

花碱、原荷叶碱、荷叶碱以及黄酮碳苷类化合物中葛根素、异牡荆素、洋芹素-6-C- β -D-葡萄糖苷、当药黄素可能为抗抑郁主要活性成分。同时对这两类化合物抗抑郁的作用靶点及作用通路进行预测,结果表明两类化合物在各自发挥抗抑郁作用的基础上具有多靶点、多通路的协同作用特点,同时证明酸枣仁异喹啉生物碱与黄酮碳苷协同发挥抗抑郁作用具有一定的理论依据,也为后续研究酸枣仁抗抑郁药效物质异喹啉生物碱与黄酮碳苷的协同作用机制提供了方向。

参考文献:

- [1] LU J, XU X, HUANG Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiat*, 2021, 8(11): 981-990.
- [2] 朱文娟, 袁国桢. 中西医结合治疗抑郁症的临床研究现状[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(27): 3075-3078.
- [3] 李旭, 和建政, 陈彻, 等. 酸枣仁镇静催眠活性成分及药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 23-31.
- [4] 宋方芹, 杨金荣, 侯珏, 等. 酸枣仁抗抑郁有效部位配伍胶囊剂研制与质量分析[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(11): 2648-2650.
- [5] 左军, 王海鹏, 柴剑波, 等. 酸枣仁抗抑郁作用现代药理研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(7): 179-181.
- [6] 黄之锴, 马伟光. 酸枣仁及活性物质的药理研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2018, 27(3): 57-60.
- [7] MALHI G S, MANN J J. Depression[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312.
- [8] 吴婷, 张静思, 向军, 等. 自噬在抑郁症发生发展中作用的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2018, 45(4): 573-577.
- [9] 朱墨, 郭长彬. Akt抑制剂的研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(11): 921-928.
- [10] 刘谦, 唐圆圆, 张国海, 等. 糖原合成激酶-3 β 及其天然药物抑制剂研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(9): 223-229.
- [11] CERVELLO M, AUGELLO G, CUSIMANO A, et al. Pivotal roles of glycogen synthase-3 in hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 65: 59-76.
- [12] 白天山, 李志榕, 黄平, 等. 文拉法辛对抑郁模型大鼠抑郁症状的改善作用及对海马组织PI3K/Akt/mTORC1信号通路的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(14): 2348-2352.
- [13] 张晨钰, 冉柳毅, 况利. 5-羟色胺系统相关基因与环境交互作用在抑郁症中的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2021, 48(2): 203-205.
- [14] 韩树珂, 尹平, 殷莹, 等. 电针对魏一凯二氏大鼠抑郁模型大鼠海马CA1区突触可塑性及5-羟色胺转运体蛋白的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(12): 2248-2254.
- [15] 张丽萍, 武丽, 张曼, 等. 加味温胆汤对抑郁模型大鼠海马神经细胞内钙离子浓度的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(1): 188-191.
- [16] EERO C, RENÉ H. Neuronal plasticity and antidepressant actions[J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(5): 259-267.
- [17] 韩亚琼, 李涛, 谷争, 等. 红景天苷对抑郁模型大鼠炎症反应和神经细胞凋亡的抑制作用及其机制[J]. *医药导报*, 2021, 40(5): 598-605.

(2022-11-11 收稿)