

## SB202190 对卡英酸诱导的癫痫大鼠模型认知功能的影响及机制

李熙东<sup>1\*</sup>, 刘学文<sup>1</sup>, 田步先<sup>1</sup>, 张雪杰<sup>1</sup>, 邢瑞仙<sup>1</sup>, 季恩飞<sup>2</sup>  
(1. 辽宁医学院附属第一医院神经内科, 2. 辽宁医学院, 辽宁 锦州 121000)

**摘要:**【目的】研究 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)选择性抑制剂 SB202190 对卡英酸(KA)致病大鼠学习、记忆能力的影响及其与海马神经元凋亡的关系的探讨。【方法】40 只大鼠随机分为 4 组:假处理组、模型组和 SB202190 低、高剂量组(剂量分别为 7.5 mg/kg, 30 mg/kg), 对各组大鼠进行行为学观察, 应用 Morris 水迷宫试验, 检测大鼠学习和记忆能力, 同时通过 BL-420F 生物机能实验系统描记脑电图的变化, 采用 TUNEL 检测细胞凋亡并计算凋亡率, 应用免疫组织化学染色及 Western-blotting 方法检测与凋亡有关的因子: Bcl-2、Bax 和 Caspase-3。【结果】假处理组无发作; 模型组给 KA 后均出现 3~5 级癫痫发作; 与模型组相比, 低、高剂量 SB202190 组发作程度明显减轻, 表现为 1~3 级; Morris 水迷宫试验; 定位航行试验: SB202190 两个剂量组逃避潜伏期同模型组比较均明显缩短( $P < 0.05$ ), 以高剂量组显著; 空间探索试验: 同模型组比较, SB202190 两个剂量组第一象限停留时间均延长( $P < 0.05$ ), 穿环指数均增加( $P < 0.05$ ), 以高剂量组显著; 模型组较假处理组 Bax、Caspase-3 因子表达明显增强( $P < 0.01$ ), 同时 Bcl-2 因子表达明显减弱( $P < 0.01$ ), 细胞凋亡明显增加, 而与模型组比较, SB202190 两个剂量组使这些结果发生相反改变( $P < 0.01$ )。【结论】SB202190 可以减轻大鼠癫痫发作, 提高大鼠的学习和记忆能力, 其机制可能与其减少海马神经元凋亡有关, 而 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 可能在癫痫后神经元凋亡过程中具有重要的作用。

**关键词:** SB202190; 癫痫发作; 凋亡; 认知; p38MAPK; 卡英酸; 大鼠; 疾病模型  
**中图分类号:** R74      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2014)03-0378-06

### Effects and Mechanism of SB202190 in Cognition on Model of Kainic Acid-induced Rats

LI Xi-dong<sup>1\*</sup>, LIU Xue-wen<sup>1</sup>, TIAN Bu-xian<sup>1</sup>, ZHANG Xue-jie<sup>1</sup>, XING Rui-xian<sup>1</sup>, JI En-fei<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou 121001, China; 2. Liaoning Medical College, Jinzhou 121000, China)

**Abstract:** 【Objective】 To study the effects of SB202190 on behaviors and abilities of learning and memory of epilepsy rats induced by kainic acid and its relation to apoptosis of rat hippocampal neurons. 【Methods】 40 rats were divided into 4 groups: sham group, KA group and two different dose SB202190 pretreated groups. After treatment with relevant reagents, the behaviors were observed. The abilities of learning and memory were evaluated by Morris water maze test. Electroencephalogram was recorded by BL-420F. The number of apoptosis neurons was observed and the apoptosis rate was calculated by TUNEL. Expressions of apoptosis-related factors: Bcl-2, Bax and Caspase-3 were detected by IHC and Western blot. 【Results】 Behavior observation showed seizure-free in the blank group; the degree of attack was 3-5 in the KA group while 1-3 in the pretreated groups. Compared with KA group, total escape latency was significantly reduced in SB202190 groups in the positioning navigation trial ( $P < 0.05$ ), meanwhile significantly prolong of first platform quadrant latency and increase of platform crossing index were observed in SB202190 groups in spatial probe trial ( $P < 0.05$ ), expressly in high dose group. Expressions of Bax and Caspase-3 were significantly increased ( $P < 0.01$ ), expressions of Bcl-2 were significantly decreased and the number of cells apoptosis was increased in model rats than that of sham group ( $P < 0.01$ ), but the results were reversed in SB202190 two doses groups than that of model group. 【Conclusion】 SB202190 can reduce attack level of epileptic rats and increase the ability of learning and memory in KA-induced epilepsy rats. The mechanism may be associated with apoptosis, Bcl-2, Bax, and Caspase-3 may play an important role in the process of neuronal apoptosis caused epileptic.

**Key words:** SB202190; epileptic seizure; apoptosis; cognition; p38MAPK; kainic acid; rats; disease model

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(3): 378-383; 458]

收稿日期: 2014-01-13

基金项目: 辽宁省科技厅自然科学基金(2013022042)

作者简介: \* 通信作者: 李熙东, 硕士, 副主任医师, E-mail: lixidong@163.com

癫痫是一组由不同病因所引起,脑部神经元高度同步化异常放电所导致,以反复发作性、短暂性、刻板性的中枢神经系统功能失常为特征的综合征。癫痫发作模型中,神经元的数量大量减少,研究表明这是由于神经元发生坏死和凋亡共同导致的,凋亡发生最明显的部位是海马,由于海马是参与学习记忆的重要结构之一,这就有可能导致癫痫患者认知功能减退和情感出现问题<sup>[1]</sup>。随着对癫痫研究的不断深入,癫痫对认知功能的影响逐渐受到人们的重视,但其确切机制尚未阐明。分裂原激活的蛋白激酶家族(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的信号转导通路是细胞内多条信号通路的汇聚点,参与细胞生长、死亡、细胞周期,炎症与应激等多种病理生理过程。p38MAPK是MAPK家族重要成员之一,其在细胞受到应激性刺激时介导细胞凋亡的信号转导<sup>[2]</sup>。本研究在建立卡英酸(又名海人酸,红藻氨酸,kainic acid, KA)诱导的大鼠癫痫模型中,观察癫痫大鼠的认知功能,将从信号转导通路和凋亡因子相结合的两方面探讨p38MAPK抑制剂SB202190改善癫痫患者认知功能的作用及其机制。

## 1 材料与方 法

### 1.1 药品和试剂

KA及SB202190均由南京德宝公司提供;Bcl-2抗体、Bax抗体及Caspase-3抗体均由北京博奥森生物科技有限公司提供,Morris水迷宫图像自动采集和处理系统由中国科学院药物研究所。

### 1.2 KA癫痫大鼠模型的建立及分组

选择体质量为180~220g的SD大鼠40只,雌雄各20只(由辽宁医学院实验中心提供,动物合格证号:SCXK(辽)2003.0007),随机分为4组,每组10只,采用腹腔注射方式给药。假处理组:生理盐水10mg/kg;模型组:KA10mg/kg;SB202190低剂量组:SB2021907.5mg/kg,30min后予KA10mg/kg;SB202190高剂量组:SB20219030mg/kg,30min后予KA10mg/kg。

### 1.3 行为学及EEG的观察

①对给药后各组大鼠进行行为学评价,癫痫发作分级按Racine<sup>[2]</sup>分级标准:0级为无发作;1级为面部的抽动;2级为以点头为主要表现的颈部

肌肉的抽动;3级为单侧前肢抽动;4级为双侧前肢抽动;5级为双侧前、后肢强直和倾倒,或四肢抽动。②采用泰盟公司生产的BL-420F生物机能实验系统,分别于给药前后记录各组EEG。用Pclab生物信号处理系统进行采集,低速25mm/s,当出现频发棘波或尖波,棘慢、尖慢复合波,阵发性高波幅时,判定为EEG痫性放电。

### 1.4 Morris水迷宫检测

按照Morris试验中的要求建立<sup>[3]</sup>。检测包括:①定位航行试验。用于测量癫痫大鼠对水迷宫学习和记忆能力。造模1d后开始进行定位航行试验。连续训练5d。分别从4个不同的标记点,将大鼠面向池壁放入水中,记录2min内寻找平台所需时间(逃避潜伏期)。如果大鼠在2min内未找到平台,潜伏期记为120s,并将其引至平台上,让大鼠停留10s,再放回笼中。每只动物每天训练4次,训练间隔60s。Morris水迷宫软件记录大鼠爬上平台所需时间(逃避潜伏期)以及大鼠游泳轨等。②空间探索试验。用于测量癫痫大鼠学会寻找平台后对平台空间位置记忆的能力。第5天定位航行试验结束后撤除平台,在第一象限撤平台后任选一个入水点面向池壁放入水中,Morris水迷宫软件将记录大鼠在第一象限停留时间和2min内跨越平台位置的次数即穿环指数。

### 1.5 海马组织切片的制备

Morris水迷宫等实验结束后,取各组大鼠,水合氯醛腹腔注射麻醉,打开胸腔,暴露心脏,将注射针头插入左心室,剪开右心耳,快速灌注4℃生理盐水,待右心耳处流出澄清液体,换40g/L的多聚甲醛溶液10mL/min灌注到大鼠四肢强直,快速取脑(注意区分左、右侧)。将脑组织置于40g/L的多聚甲溶液中固定24h。进行乙醇系列脱水、二甲苯透明、常规石蜡包埋,制成4μm厚连续切片。

### 1.6 细胞凋亡检测

TUNEL(缺口末端标记法)染色按试剂盒说明书完成。高倍镜下观察,细胞核中有棕黄色颗粒者为阳性凋亡细胞,对8个连续不重叠的视野中阳性细胞进行计数(凋亡细胞为棕色,正常细胞为蓝紫色)。细胞凋亡指数(apoptotic index, AI)=(凋亡细胞数÷细胞总数)×100%。

### 1.7 免疫组化染色法检测Bcl-2、Bax和Caspase-3蛋白表达

常规方法制作各组海马组织标本,按照即用

型 SABC 试剂盒说明将海马组织漂浮于 0.1 mol/L 的 PBS 配制的 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 中;PBS 液冲洗 3 次;滴加正常山羊血清封闭液,然后加兔抗鼠 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 多克隆抗体(1:200 稀释)4℃冰箱过夜。次日,加生物素化羊抗兔 IgG 抗体 37℃ 90 min;最后 DAB 显色。用 PBS 取代一抗作阴性对照。结果检测应用 PIPS-2011 彩色细胞分析系统进行图像分析,每张切片取 5 个视野,测定每个视野的阳性细胞总数。

### 1.8 Western-blotting 法检测海马区 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 蛋白表达

样品制备-转膜-洗膜-封闭-一抗反应-洗膜-二抗反应-洗膜-显色后用发光法进行线胶片曝光。进行条带扫描和分析 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 蛋白表达。

### 1.9 统计学分析

所有数据均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,以 SPSS16.0 统计软件包进行统计分析,多组间显著性检验采用单因素方差分析,两组间差异采用 LSD 法检验。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 癫痫发作

假处理组大鼠无癫痫发作;模型组大鼠为 2 只为 3 级发作,4 只 4 级发作,其余为 5 级发作;低剂量组为 2 只 2 级发作,6 只 3 级发作,2 只 4 级发作;高剂量组 1 只未发作,5 只 1 级发作,4 只 2 级发作。

### 2.2 学习记忆行为学及 EEG 的改变

2.2.1 定位导航试验 模型组与假处理组比较,逃避潜伏期延长,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );

SB202190 高、低剂量组与模型组比较逃避潜伏期缩短,低剂量组  $P < 0.05$ ,高剂量组  $P < 0.01$ ,SB202190 高剂量组与低剂量组比较逃避潜伏期缩短,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

2.2.2 空间探索实验 模型组与假处理组比较第一象限停留时间缩短,穿指环数减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),同模型组比较,低剂量组  $P < 0.01$ ,高剂量组  $P < 0.05$ 。SB202190 高、低剂量组与模型组比较第一象限停留时间延长,穿指环数增加,差异均有统计学意义,低剂量组  $P < 0.05$ ,高剂量组  $P < 0.01$ 。SB202190 高剂量组与低剂量组比较第一象限停留时间延长,穿指环数增加, $P < 0.01$ ,见表 1。

2.2.3 各组 EEG 的变化 假处理组:大鼠 EEG 主要为  $\alpha$ 、 $\beta$  波样表现,无明显节律性,波幅 40~70  $\mu$ V;模型组:大鼠在给 KA 处理后很快出现癫痫样放电,表现为棘波、棘-慢波,复合波及阵发性高波幅,波幅高达 200  $\mu$ V;SB202190 的低、高剂量组大鼠在给药后癫痫样放电出现逐渐减少(图 1)。

### 2.3 TUNEL 检测细胞凋亡

假处理组可见大量浅蓝至深蓝色正常细胞;模型组海马区内可见有大量散在分布的阳性凋亡细胞,呈棕黄色,只有少许正常细胞;SB202190 低、高 2 个剂量组海马区染色阳性凋亡细胞数逐渐减少。与假处理组比较,模型组的凋亡细胞明显增加( $P < 0.01$ );与模型组比较,各个干预组的凋亡细胞数明显降低( $P < 0.01$ ),高剂量组差异更为明显(图 2)。

### 2.4 海马组织 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 免疫阳性细胞表达变化

海马神经元细胞呈 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 阳性反应,主要为胞浆着色,呈棕黄色。结果经过

表 1 定位导航试验中逃避潜伏期及空间探索试验中第一象限停留时间和穿指环数

Table 1 Escape latency of positioning navigation experiment and residence time of the first quadrant and the number of wear rings in the space exploration experiment ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Group	Escapa latency/s		First platform quadrant latency/s	Platform crossing index
	4th day	5th day		
Sham	14.72 ± 3.78	13.92 ± 3.56	63.99 ± 14.78	13.6 ± 2.37
Model	31.41 ± 3.43 <sup>1)</sup>	30.25 ± 3.60 <sup>1)</sup>	32.09 ± 3.75 <sup>1)</sup>	5.30 ± 1.16 <sup>1)</sup>
Low-dose	28.04 ± 2.26 <sup>1)3)</sup>	26.60 ± 3.54 <sup>1)3)</sup>	40.50 ± 1.93 <sup>1)3)</sup>	7.40 ± 1.17 <sup>1)3)</sup>
High-dose	20.57 ± 2.89 <sup>1)4)5)</sup>	19.57 ± 3.04 <sup>1)4)5)</sup>	56.69 ± 5.40 <sup>4)5)</sup>	11.30 ± 2.58 <sup>2)4)5)</sup>

Compared with sham group 1)  $P < 0.01$ , 2)  $P < 0.05$ ; Compared with model group, 3)  $P < 0.01$ , 4)  $P < 0.05$ ; Compared with low-dose group, 5)  $P < 0.01$ .

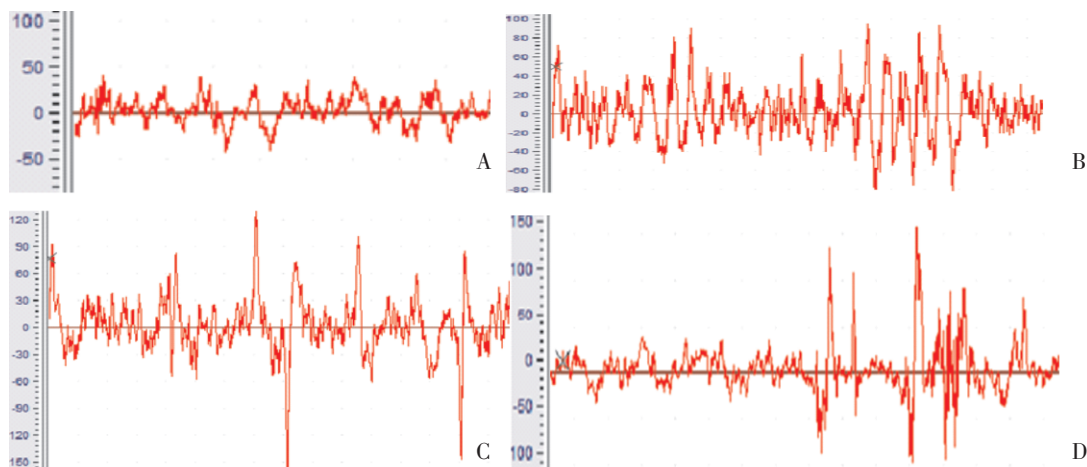


图1 各组 EEG 的变化

Fig.1 EEG changes in each group

A: sham group; B: Model group; C: Low-dose group; D: High-dose group

统计学分析处理显示,假处理组动物脑组织海马区 Caspase-3, Bax 阳性细胞少量表达;模型组表达明显高于假处理组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );而给予 SB202190 处理后,低、高剂量组 Caspase-3, Bax 的表达与模型组相比明显下降,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );同时低高剂量组之间,两两相比,差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ,图 3)。

结果经过统计分析,可以看出假处理组动物海马区脑组织内 Bcl-2 阳性细胞少量表达;与假处理组相比,模型组阳性细胞数减少,免疫反应减弱 ( $P < 0.01$ );与模型组相比较,低、高剂量组阳性细胞数明显增加,高剂量组免疫反应性最强,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );同时低高剂量组之间,两两相比  $P < 0.01$ (图 3)。

### 2.5 Western blot 法检测 SB202190 对 KA 诱导的癫痫大鼠海马区 Caspase-3、Bcl-2 和 BAX 蛋白表达的影响

模型组及 SB202190 的 2 个剂量组较假处理组 Bax、Caspase-3 表达明显增强 ( $P < 0.01$ ),SB202190 的 2 个剂量组较模型组 Bax、Caspase-3 表达明显减弱 ( $P < 0.01$ ),同时 Bcl-2 表达明显减弱 ( $P < 0.01$ ),且高剂量组最为明显;SB202190 高剂量组与低剂量组比较,Bax、Caspase-3 蛋白表达明显减少 ( $P < 0.05$ ),同时 Bcl-2 蛋白表达明显增多 ( $P < 0.05$ ,图 4)。

## 3 讨论

癫痫的发病机制主要是由于神经系统内在的兴奋和抑制过程的平衡失调。癫痫反复长期发作可导致神经元受损,这些受损的神经元具有过度的兴奋性,不稳定性,是癫痫异常放电的结构基础,而且这些受损的神经元易发生凋亡或者坏死,导致癫痫灶处神经元脱失<sup>[4]</sup>。癫痫所致的神经元脱失常见于海马,海马神经元脱失又是导致癫痫反复发作的重要因素之一<sup>[5]</sup>。颞叶癫痫患者中大多存在着一定的学习、记忆功能障碍,其一定程度上严重影响着癫痫患者的学习、生活,甚至生存<sup>[4,6]</sup>,而海马作为重要功能脑区一旦发生损伤,则会引起严重的学习记忆障碍,最终导致认知功能障碍<sup>[7]</sup>。

p38MAPK 通路是 MAPK 家族主要成员之一,不仅在炎症、应激反应中具有重要作用,还参与细胞凋亡、坏死、分化和发育的过程<sup>[8]</sup>。实验表明,p38MAPK 通路的异常激活可导致神经细胞凋亡<sup>[3]</sup>。在神经损伤的发生过程中,p38MAPK 大量表达,参与神经损伤的发生过程。研究发现,在难治性癫痫的研究中证实 p38MAPK 选择性抑制剂 SB202190 具有抗癫痫作用和抑制海马神经元凋亡的作用<sup>[9]</sup>。可见 p38MAPK 异常表达与癫痫患者海马损伤存在着某种联系。而海马神经元细胞的凋亡被认为与癫痫认知功能损害密切相关<sup>[10]</sup>,但是

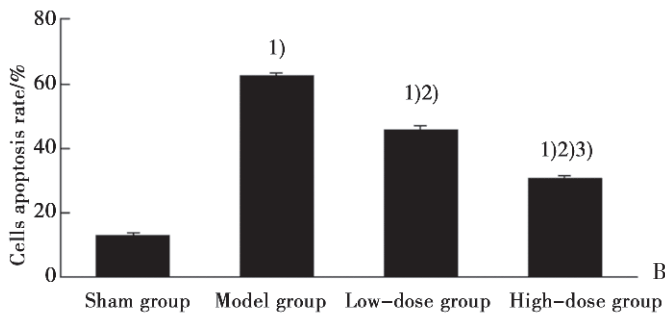
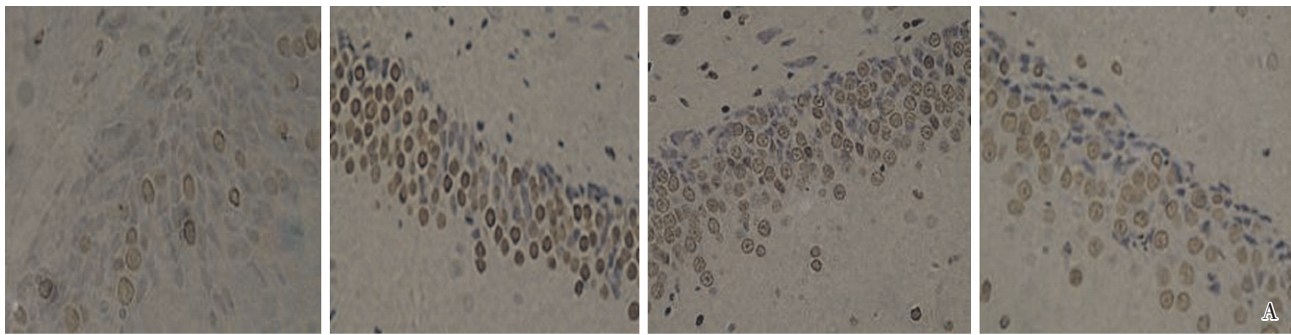


图 2 TUNEL 染色观察凋亡细胞

Fig.2 Cells apoptosis was detected by TUNEL staining

A: Morphological observation of cells apoptosis ( $\times 400$ ); Left to right: sham, Model, Low-dose, High-dose group. B: Quantification of apoptotic cells in each group. The values are given as the mean  $\pm$  SD.  $n = 6$  for each group. 1) Compared with sham group  $P < 0.01$ ; 2) Compared with model group  $P < 0.01$ ; 3) Compared with Low-dose group  $P < 0.01$ .

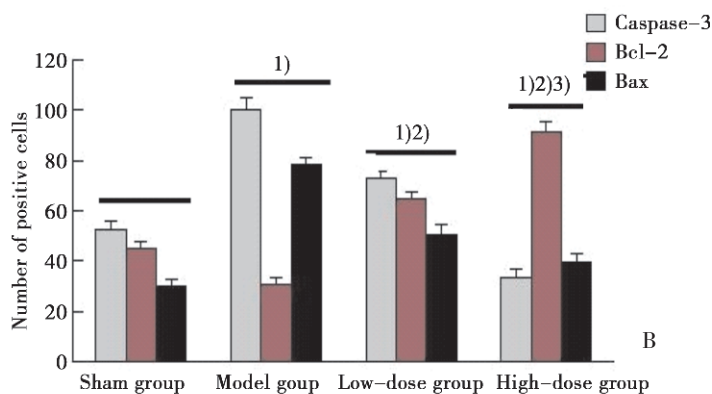
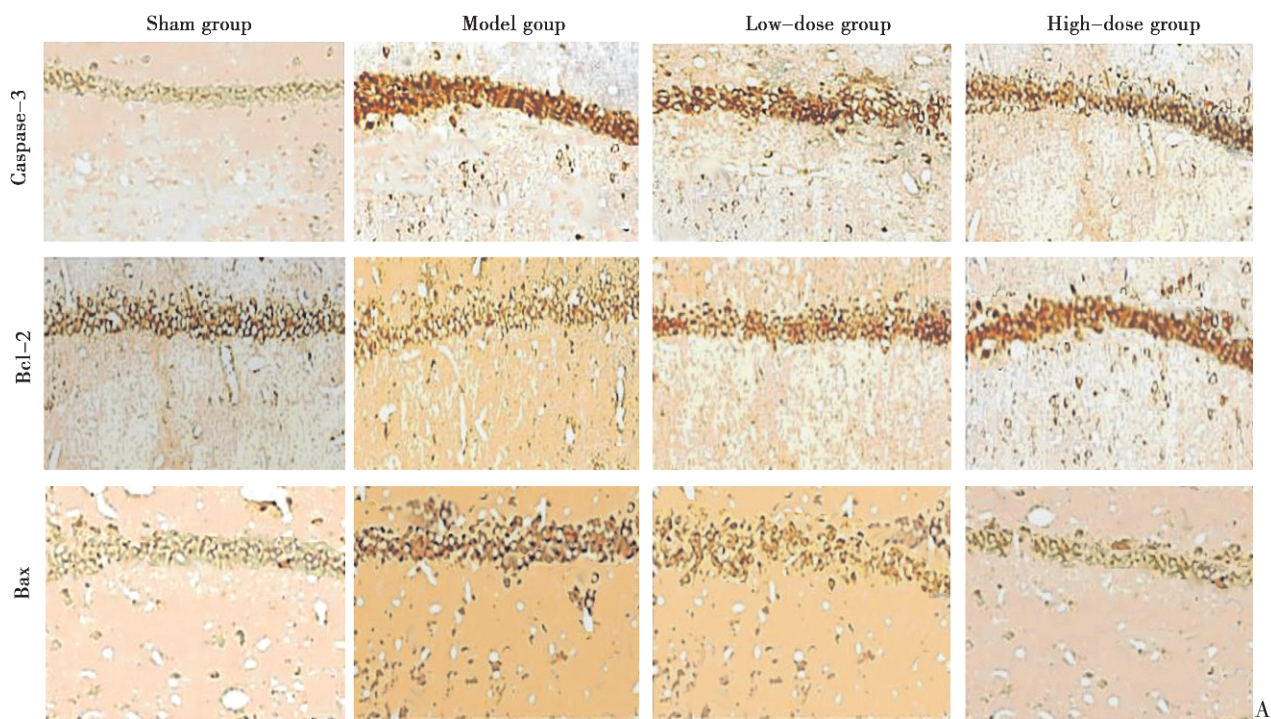


图 3 各组大鼠海马 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 的免疫反应性

Fig.3 Immune reactivity of Caspase 3, Bcl-2, and Bax in rat hippocampal

A: Positive expression of Caspase 3, Bcl-2 and Bax ( $\times 100$ ). B: Quantitative analysis of relative changes in Caspase 3, Bcl-2 and Bax proteins. 1) Compared with sham group  $P < 0.01$ ; 2) Compared with model group  $P < 0.01$ ; 3) Compared with Low-dose group  $P < 0.01$ .

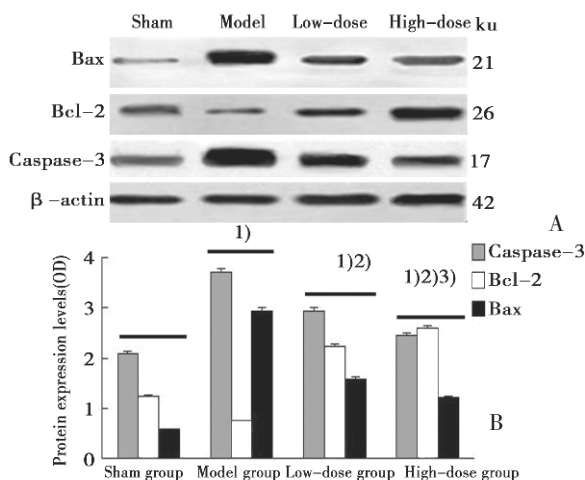


图4 Western-blot检测大鼠海马内 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 蛋白表达情况

Fig.4 Bcl-2, Bax and Caspase 3 protein expression of the rat hippocampus was detected by Western blot

A: Expression of Bcl-2, Bax, and Caspase-3 by Western blot. B: Quantitative analysis of relative changes in Caspase-3, Bcl-2 and Bax proteins. The values are given as the mean±SD.  $n = 6$  for each group. Compared with sham group, 1)  $P < 0.01$ ; Compared with model group, 2)  $P < 0.01$ ; Compared with Low-dose group, 3)  $P < 0.01$ .

SB202190 改善认知功能,也就是说抗凋亡作用的机制我们并不十分清楚。

本文建立 KA 癫痫大鼠模型,行为学及 EEG (表 1 及图 1) 观察结果表明 SB202190 可减轻癫痫发作程度。Morris 水迷宫是检测大鼠空间学习、记忆力等认知功能的经典行为学方法,尤其对海马损害更为适合<sup>[9]</sup>。文中定位航行实验、空间探索实验的结果表明,KA 诱导的大鼠癫痫发作,可导致其学习、记忆能力明显下降,但经 SB202190 处理后,学习记忆能力可明显改善。

基于 SB202190 改善癫痫大鼠认知功能机制的探查,首先检测到 SB202190 具有减少细胞凋亡作用(图 2),但是为了研究其具体的机制,本实验进一步以细胞凋亡途径中的 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 为观察指标,通过免疫组化及 Western blot 实验研究 SB202190 对 KA 诱导的癫痫大鼠海马神经元的抗凋亡作用。结果表明,模型组的 Caspase-3 及 Bax 蛋白表达较假处理组明显增强,Bcl-2 蛋白表达明显降低 ( $P < 0.01$ , 图 3、4),而采用 SB202190 预处理则明显拮抗此效应 ( $P < 0.01$ , 图

3、4),且高剂量组效果明显。大量研究证明,凋亡发生是一个复杂的、由 Caspase 家族成员介导的蛋白酶级联反应过程<sup>[3,11]</sup>。Caspase-3 是凋亡蛋白家族中的一种,是凋亡执行的最终效应因子,而 Caspase 它们能执行剪切细胞结构蛋白的作用,直接使细胞发生凋亡,甚至缺失,在细胞凋亡中起着不可替代的作用<sup>[10]</sup>。Bcl-2 基因的主要作用是抑制细胞凋亡和延长细胞寿命,Bax 基因起着加速细胞死亡的作用,而 Bcl-2 与 Bax 的比值是决定受到外来化学刺激的细胞生死的关键<sup>[9]</sup>。Bcl-2、Bax 调节细胞凋亡的机制可能是与使 Caspase-3 活性有关,当 Caspase 成员激活时,即可发生细胞凋亡<sup>[12]</sup>。据此推测 SB202190 改善癫痫大鼠认知功能损害的机制与通过抑制促凋亡因子 bax、活化抗凋亡因子 bcl-2,进而抑制 Caspase-3 的异常表达,最终实现了减少了海马等部位的神经元凋亡有关。

本研究从影响认知功能损害的因素出发,从分子机制阐明了 SB202190 的神经保护作用机制。SB202190 不仅能减少癫痫发作,更重要的是起到了加强有认知功能的海马神经元保护、减少其神经元损害的作用。这一结果提示,选择性抑制到 SB202190 可能对癫痫后的脑损伤具有保护作用,其机制部分是通过抑制 p38MAPK 信号通路介导的凋亡相关蛋白实现的,这可能为临床开发新的脑保护治疗方法提供了一条新的思路。

#### 参考文献

- [1] 徐院花, 潘振华. 氨基胍对癫痫大鼠海马区 bcl-2 bax 蛋白表达的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(2): 88-92.  
Xu YH, Pan ZH. Effect of aminoguanidine on expression of hippocampal Bcl-2 and Bax protein in epileptic rat models [J]. J Clin Exp Med, 2013, 12(2): 88-92.
- [2] 孙立倩, 景晓彬, 崔建忠. SB203580 对 IR 鼠模型脑组织中神经元凋亡的影响 [J]. 山东医药, 2009, 49(2): 34-35.  
Sun LQ, Jing XL, Cui JZ. Effect of SB203580 on neuron apoptosis of brain tissue in IR mouse model [J]. Shandong Med J, 2009, 49(2): 34-35.
- [3] Molz S, Decker H, Dal-Cim T, et al. Glutamate-induced toxicity in hippocampal slices involves apoptotic features and p38MAPK signaling [J]. Neurochem Res, 2008, 33(1): 27-36.

(下转第 458 页 to page 458)