

王木兰,陈姣姣,郁晨,等. Zucker 糖尿病肥胖大鼠脑血管病变特点和发病机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(10): 47-53.

Wang ML, Chen JJ, Yu C, et al. Study of the characteristics and pathogenesis of cerebrovascular lesions in Zucker diabetic fatty rats [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(10): 47-53.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.10.009

# Zucker 糖尿病肥胖大鼠脑血管病变特点和发病机制研究

王木兰,陈姣姣,郁晨,马全鑫,徐松涛,陈民利\*

(浙江中医药大学,中医药科学院/比较医学研究所,杭州 310053)

**【摘要】** **目的** 观察 Zucker 糖尿病肥胖 (ZDF) 大鼠脑血管病的病理特点,并初步探讨其发病机制,为 ZDF 大鼠的应用提供实验基础和理论依据。**方法** 取 8~9 周龄雄性 ZDF 大鼠 8 只,饲喂 Purina#5008 饲料 12 周,另取 8 只同周龄雄性 Zucker 瘦型 (ZL) 大鼠饲喂普通饲料,作为正常对照组。饲养周期结束后,检测各组大鼠体重、空腹血糖和糖化血红蛋白 (HbA1c),利用 Y 迷宫评价大鼠认知功能,通过磁共振成像观察颅内血管大体形态,处死动物后取脑组织,通过常规病理学和超微结构病理学观察脑组织大血管和微血管病变,并利用免疫荧光技术观察白蛋白、IgG 渗漏,紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 的表达。**结果** 与正常对照组 ZL 大鼠相比,模型对照组 ZDF 大鼠 20 周龄时,体重、空腹血糖和 HbA1c 均显著升高 ( $P < 0.01$ ); Y 迷宫实验中在新异臂停留的时间显著降低 ( $P < 0.05$ ); 脑内大血管出现形变和节段性狭窄;脑微血管出现闭塞,周围神经纤维水肿;脑血管周围有白蛋白和 IgG 渗出, ZO-1 和 Occludin 蛋白表达下降 ( $P < 0.01$ )。**结论** ZDF 大鼠 20 周龄时会出现认知功能障碍,颅内大血管和微血管出现血管狭窄、闭塞,并引起周围神经组织病变,发病机制可能为紧密连接蛋白缺失导致血-脑屏障功能破坏,渗透性增加,从而产生血管形态和功能病变。

**【关键词】** ZDF 大鼠;糖尿病脑病;脑血管病变;动物模型

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 10-0047-07

## Study of the characteristics and pathogenesis of cerebrovascular lesions in Zucker diabetic fatty rats

WANG Mulan, CHEN Jiaojiao, YU Chen, MA Quanxin, Xu Songtao, CHEN Minli\*

(Academy of Chinese Medicine/Institute of Comparative Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

**【Abstract】** **Objective** To characterize the pathology of cerebrovascular disease in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats, to explore its pathogenesis, and to provide a theoretical foundation for the use of the ZDF rat as a model of stroke. **Methods** Eight male ZDF rats aged 8-9 weeks were fed Purina #5008 feed for 12 weeks and another eight male Zucker lean (ZL) rats were fed standard chow. At the end of this period the body mass, blood glucose, and glycosylated hemoglobin (HbA1c) of each group were compared. Cognitive function was evaluated using a Y-maze test. The morphology of the intracranial vessels was compared using magnetic resonance imaging. Following euthanasia, conventional histopathology and transmission electron microscopy were used to characterize the macrovascular and microvascular lesions

**【基金项目】**浙江省中医药管理局重点项目(2015ZZ009)。

**【作者简介】**王木兰(1983—),女,硕士研究生在读,研究方向:实验动物与比较药理。E-mail: qcbwml@163.com

**【通信作者】**陈民利(1963—),女,教授,研究方向:实验动物与比较医学。E-mail: cmli991@zcmu.edu.cn

in the brain, and immunofluorescence was used to identify albumin leakage and the expression of the tight junction protein zona occludens (ZO)-1. **Results** The body mass, fasting blood glucose, and HbA1c of ZDF rats were significantly higher than in ZL rats at 20 weeks of age ( $P < 0.01$ ), and the time spent in the new arm in the Y-maze test was significantly lower ( $P < 0.05$ ). In addition, deformation and segmental stenosis was present in the large blood vessels of the brain, and there was cerebral microvascular occlusion, peripheral nerve fiber edema, albumin leakage around the cerebral blood vessels, and the expression of ZO-1 and occludin protein was lower ( $P < 0.01$ ) in the ZDF rats. **Conclusions** Cognitive dysfunction is present in 20-week-old ZDF rats, and both large and microvessels show vascular stenosis and occlusion in the brain, which is associated with peripheral nerve tissue lesions. The pathogenesis may involve the loss of tight junction proteins, leading to the loss of blood-brain barrier function and an increase in vascular permeability, with consequent functional deficits.

**【Keywords】** ZDF rat; diabetic encephalopathy; cerebrovascular lesion; animal model

据流行病学调查显示,2017 年全球糖尿病患者约有 4.25 亿人,预测到 2045 年,全球将会有 6.29 亿人患有糖尿病<sup>[1]</sup>。糖尿病会引起多组织多脏器的并发症,如糖尿病肾病,糖尿病视网膜病变及糖尿病性脑血管病(diabetic encephalopathy, DE)等,DE 是糖尿病并发症中较严重且常见的一种,致残率高,严重威胁着人类的健康。DE 的病变特征包括颅内大血管和微血管病变,颅内大血管的病变主要为血管狭窄、闭塞,微血管病变则表现为基底膜增厚、渗透性增加和微循环障碍等<sup>[2]</sup>。

目前关于 DE 动物模型的发病特点和机制研究较少,寻找与人类发病机制类似、病理特点相近的动物模型至关重要。Zucker 糖尿病肥胖(zucker diabetes fatty, ZDF)大鼠具有肥胖、胰岛素抵抗、脂质紊乱及糖耐量异常等代谢综合征,前期表现为高胰岛素血症,后期胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭,与人类 2 型糖尿病发病进程相似,以微血管并发症为主要病变特征,常用于糖尿病及其并发症的研究<sup>[3-4]</sup>。本文利用磁共振成像技术、病理组织学和分子生物学方法,观察 ZDF 大鼠 DE 的病理特点并初步探讨其发病机制,为 ZDF 大鼠用于 DE 的研究提供实验基础和参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

SPF 级 8~9 周龄雄性 ZDF 大鼠及同周龄的雄性瘦型(zucker lean, ZL)大鼠各 8 只,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[SCXK(京)2016-006];饲养于浙江中医药大学动物实验研究中心屏障实验室[SYXK(浙)2018-0012],环境温度:( $22 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度:50%~60%,光照:12 h/12 h 明暗交替,噪声<50 dB;在 IVC 笼内饲养,自由饮食。所有

动物实验经浙江中医药大学实验动物伦理审查委员会审核通过(编号: IACUC-20180502-01)。

### 1.2 主要试剂与仪器

血糖测试剂,购自上海申能德赛诊断技术有限公司;糖化血红蛋白(HbA1c)检测试剂,购自爱尔兰 Trinity Biotech 公司;苏木色精,购自上海伯奥生物科技有限公司;曙红 Y,购自国药集团化学试剂有限公司;生物素山羊抗大鼠 IgG 抗体,购自美国 Immunoway 公司;ALB 和 IgG 抗体,购自美国 Santa Cruz 公司;ZO-1 与 Occludin 抗体,购自美国 Affinity 公司;Mounting Medium With DAPI,购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

7020 全自动生化分析仪(日本,日立公司);Discovery750 超导磁共振扫描仪(美国,GE 公司);HM335E 半自动石蜡切片机(德国, Microm 公司);Nana Zoomer 2.0RS 数字切片扫描设备(日本,滨松公司);自动染色机(德国,Leica 公司);H-7650 透射电子显微镜(日本,日立公司);VS120-S6-W 数字病理切片(荧光)扫描分析仪(日本, Olympus 公司)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 动物模型的建立

取 8~9 周龄雄性 ZDF 大鼠 8 只,饲养 Purina#5008 饲料,连续饲养 12 周;另取 8 只同周龄雄性 ZL 大鼠饲养普通饲料,作为正常对照组。ZDF 大鼠每笼 2 只,ZL 大鼠每笼 4 只。

#### 1.3.2 一般状态观察

造模结束后,进行 Y 迷宫实验,具体方法为:实验过程包含训练期与测试期,大鼠均由起始臂放入。训练期时,用挡板将新异臂隔开,大鼠在起始臂和其他臂内自由活动 10 min 后,放回 IVC 笼内。1 h 后进行测试,去掉新异臂挡板,大鼠可在 3 个臂中自由活动 5 min。摄像记录 5 min 内大鼠在新异

臂内停留的时间。具体实验操作参照窦萌萌<sup>[5]</sup> 论文中的实验方法学,定量分析:大鼠对新异臂的探索时间/总时间(5 min)×100%。

禁食不禁水 10 ~ 12 h,称取体重,并通过颌下取血,采集全血测定糖化血红蛋白(HbA1c);分离血清,检测空腹血糖(fasting blood sugar, FBS)。

### 1.3.3 磁共振血管成像

对大鼠进行磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)扫描。具体方法如下<sup>[6]</sup>:大鼠麻醉后行俯卧位,采用 GE Discovery750 超导磁共振扫描仪与大鼠专用线圈。MRA 用三维时间飞跃(3D time-of-flight, 3D TOF)序列扫描,具体参数如下:重复时间(repetition time, TR) = 31 ms,回波时间(echo time, TE) = 4.9 ms,翻转角(flip angle) = 30°,层厚(slice thickness) = 0.6 mm,视野(field of view, FOV) = 80 mm × 100 mm,矩阵 = 384 × 256 (frequency × phase)。

### 1.3.4 病理组织学观察

腹腔注射戊巴比妥钠(45 mg/kg)麻醉,使用 4%多聚甲醛灌注 20 min,摘取脑组织,取一部分脑组织于 10%中性甲醛中固定,用于常规病理和免疫荧光染色,另一部分脑组织取皮质部脑组织,切成约 1 mm<sup>3</sup> 小块 6~8 粒,置于 2.5%的戊二醛中固定,用于透射电镜切片制作。

48 h 后取甲醛固定组织,脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、脱蜡后制成石蜡切片,苏木素-曙红(HE)染色后光学显微镜下观察脑组织病理变化;对 Alb、IgG、ZO-1 和 occludin 蛋白进行免疫荧光染色后,荧光显微镜下观察不同蛋白的表达情况,并利用 Image J 软件进行定量分析,计算平均光密度。取戊二醛固定的脑组织样本,依次经过脱水、浸透、包埋及切片,枸橼酸铅染液中染色,透射电镜观察。

### 1.4 统计学方法

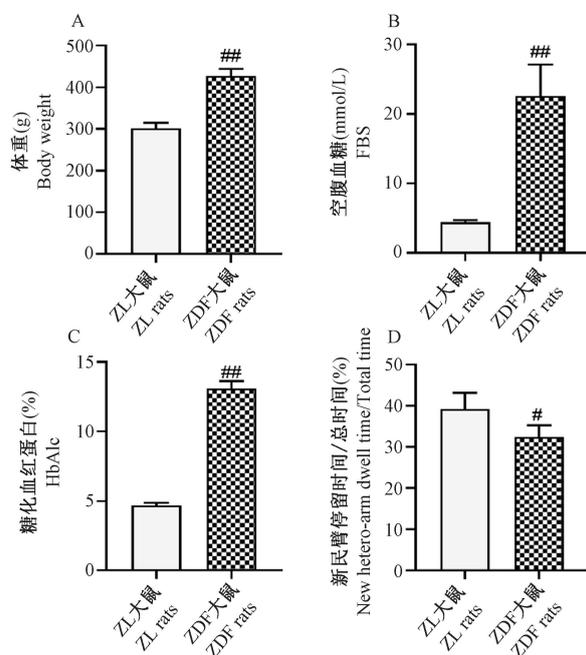
所有数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,用平均值±标准误( $\bar{x} \pm s\bar{x}$ )表示,使用 *t* 检验进行两组组间数据比较,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ZDF 大鼠一般体征与行为学的变化

20 周龄时,与正常对照组 ZL 大鼠比较,ZDF 大鼠体重、FBS 和 HbA1c 均显著升高( $P < 0.01$ );Y 迷宫实验中模型对照组 ZDF 大鼠在新异臂停留的时

间显著低于正常对照组( $P < 0.05$ )(图 1)。



注:与 ZL 大鼠比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ 。

图 1 ZDF 大鼠一般体征与行为学变化

Note. Compared with ZL rats, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ .

Figure 1 The changes of general physical signs and behavior in ZDF Rats

### 2.2 ZDF 大鼠脑血管形态学的改变

由磁共振血管成像图可见,正常对照组大鼠椎动脉较粗壮,脑内动脉清晰可见,未见狭窄、闭塞等现象;模型对照组大鼠椎动脉显影与正常对照组无明显区别,但脑内动脉出现节段性狭窄,远端分支少且显影差,部分出现血流中断与远端不显影等严重闭塞情况(图 2)。常规病理学观察可见,与正常对照组相比,模型对照组大鼠脑血管管腔狭窄,神经元数量减少且发生排列紊乱与核固缩等情况(图 2)。

### 2.3 ZDF 大鼠脑微血管超微结构的改变

正常对照组 ZL 大鼠脑组织皮层微血管管腔较大,血管周边有星形胶质细胞附着,并存在少量髓鞘,细胞内部细胞器清晰可见,无明显异常;模型对照组 ZDF 大鼠微血管发生严重闭塞,血管周围神经纤维水肿,线粒体退化缺失(图 3)。

### 2.4 ZDF 大鼠脑血管渗透性的改变

免疫荧光染色结果可见,对照组 ZL 大鼠脑组织血管周围无 Alb 和 IgG 表达,而 ZDF 大鼠脑组织血管周围 Alb 和 IgG 有较多阳性表达(图 4A,4B)。通过定量分析可见,ZDF 大鼠脑组织中 Alb 和 IgG 表达均显著升高( $P < 0.01$ )(图 4C,4D)。

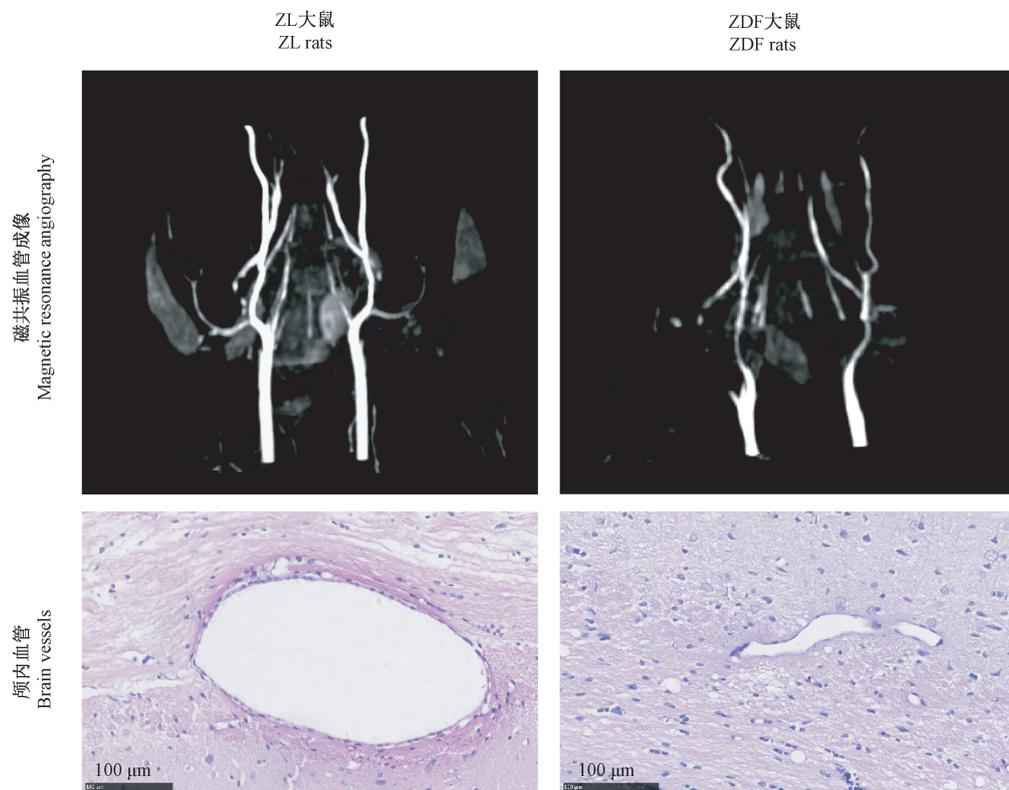


图 2 ZDF 大鼠脑内大血管形态变化

Figure 2 Histological changes of large vessels in the brain tissues of rats. HE staining

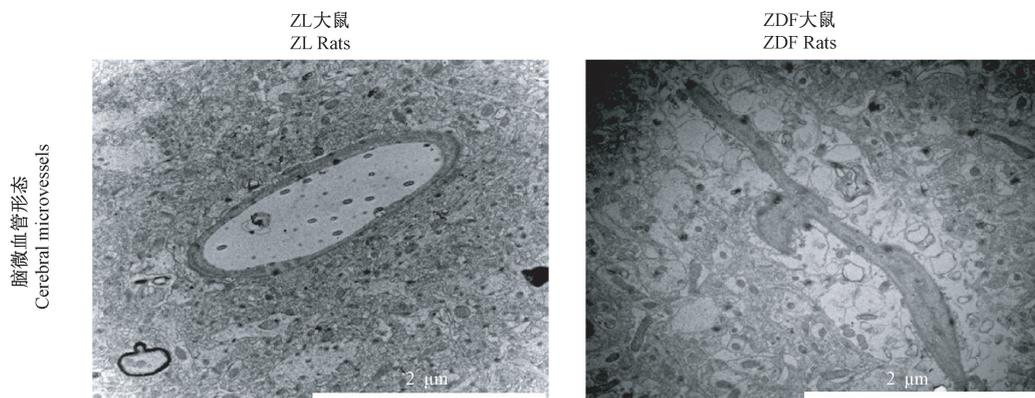


图 3 ZDF 大鼠脑内微血管形态变化

Figure 3 Histological changes of cerebral microvessels of the ZDF rats

## 2.5 ZDF 大鼠脑血管紧密连接蛋白的表达

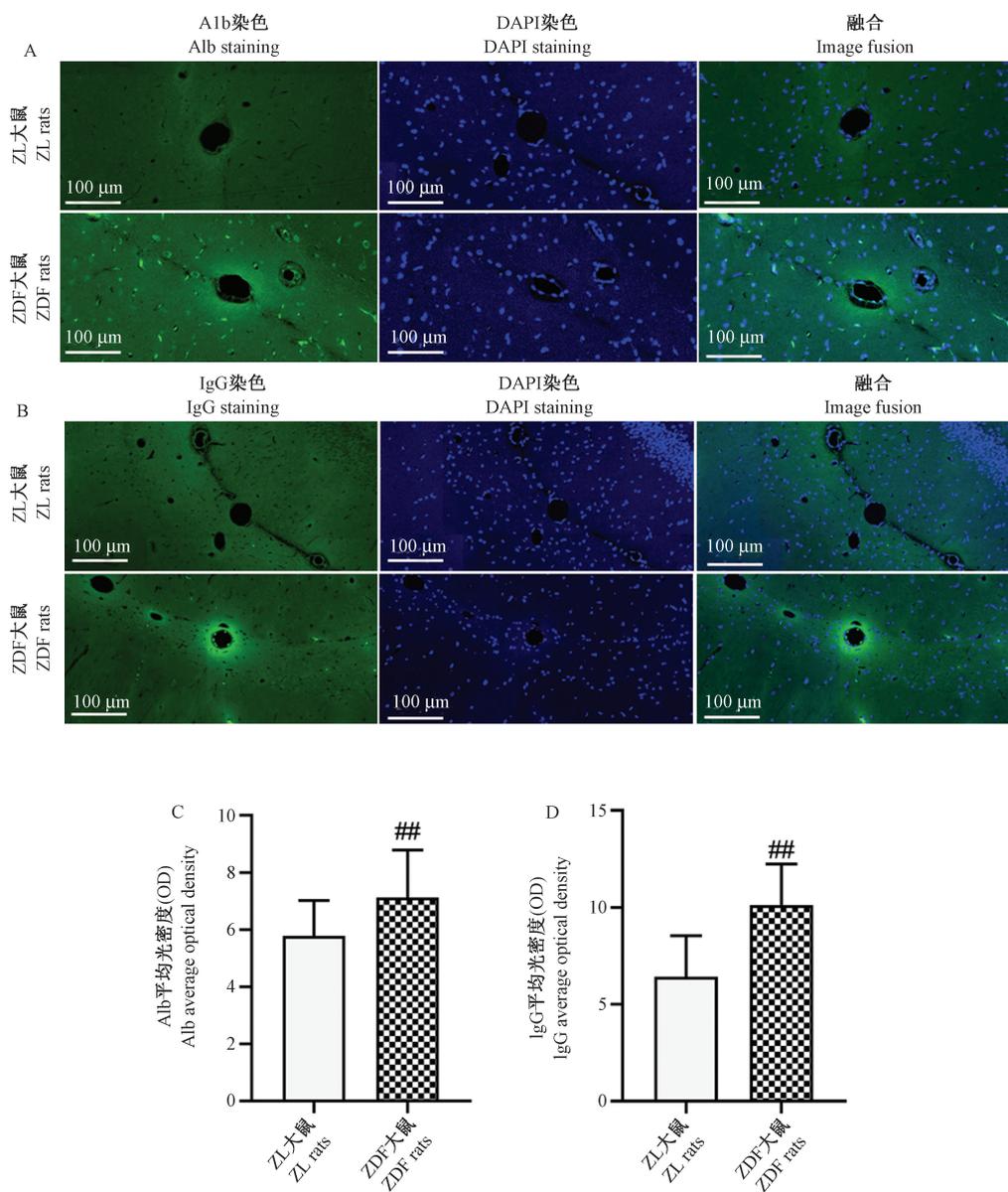
免疫荧光染色结果可见, 对照组 ZL 大鼠脑组织皮质血管壁上均有较丰富的 occludin 和 ZO-1 蛋白表达, 而 ZDF 大鼠脑组织血管壁 occludin 和 ZO-1 蛋白表达较少(图 5A, 5B)。通过定量分析可见, ZDF 大鼠脑组织中 occludin 和 ZO-1 蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ )(图 5C, 5D)。

## 3 讨论

糖尿病患者发生脑血管病的风险是非糖尿病

患者的 4~10 倍, 且为糖尿病患者死亡的重要因素<sup>[7]</sup>, 而 DE 的诊断和发病机制尚不明确。疾病动物模型的建立和评价是研究疾病病理特点和治疗手段的关键环节, 寻找与人类 DE 致病因素相似且符合 DE 发病特点规律的动物模型至关重要, 但目前关于 DE 动物模型观察和评价研究并不系统、完善。本文通过行为学、影像学、病理和分子生物学实验对 ZDF 大鼠 DE 的病理特点进行了评价, 并对其发病机制进行了探讨。

认知功能障碍是 DE 的主要病症之一, 本课题



注:A:大鼠脑皮质组织 Alb 免疫荧光染色;B:大鼠脑皮质组织 IgG 免疫荧光染色;C:大鼠脑皮质组织中 Alb 表达的变化;D:大鼠脑皮质组织中 IgG 表达的变化。与 ZL 大鼠比较, \* $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。

图 4 ZDF 大鼠脑组织中 Alb 和 IgG 的表达

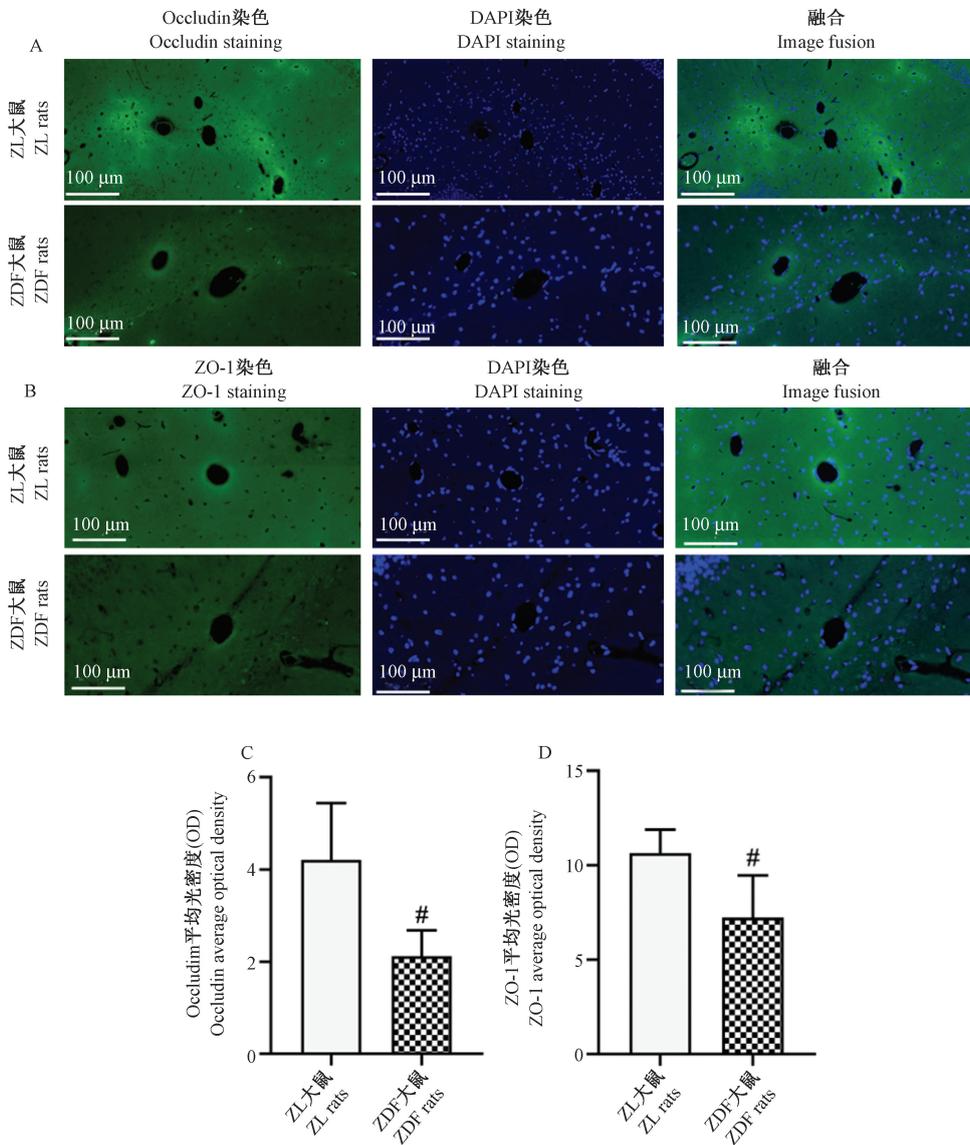
Note. Compared with the ZL rats, \* $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ .

Figure 4 Expression of Alb (A,C) and IgG (B,D) in the brain cortical tissues of ZDF rats. Immunofluorescence staining

研究者利用 Y 迷宫实验对 ZDF 大鼠的认知功能进行了评价。评价啮齿类动物的认知功能障碍常用 Morris 水迷宫的方法,但 ZDF 大鼠生性好静懒动且肥胖,水迷宫实验时常常浮于水面,不配合实验,因此本实验采用 Y 迷宫实验,利用动物对新环境的探索本能评价 ZDF 大鼠的认知功能,实验过程中对动物无伤害、无刺激,且操作简便<sup>[8-9]</sup>。大鼠在每个臂停留的时间理论上应为 33%左右,但由于大鼠对新环境的探索,在新异臂停留的时间会上升,但记忆

力下降时,大鼠对新异臂的探索时间下降<sup>[10]</sup>。本实验结果显示,正常对照组大鼠平均对新异臂探索时间为 39.2%,而模型对照组大鼠在新异臂停留时间下降,提示 ZDF 大鼠已发生认知功能障碍和记忆能力损伤。

MRA 是一种无创性、基于磁共振成像的血管成像技术。MRA 可生成动脉和少量的静脉的图像,以评估它们的狭窄、闭塞、动脉瘤或其他异常<sup>[11]</sup>。在本实验中,ZL 大鼠脑内血管轮廓清晰、粗壮,而模型



注:A:大鼠脑皮质组织 Occludin 免疫荧光染色;B:大鼠脑皮质组织 ZO-1 免疫荧光染色;C:大鼠脑皮质组织中 Occludin 表达的变化;D:大鼠脑皮质组织中 ZO-1 表达的变化。与 ZL 大鼠比较,# $P<0.05$ ,### $P<0.01$ 。

图 5 ZDF 大鼠脑组织中 Occludin 和 ZO-1 的表达

Note. Compared with the ZL rats, # $P<0.05$ ,### $P<0.01$ .

Figure 5 Expression of occludin (A,C) and ZO-1 (B,D) in the brain tissue of ZDF rats. Immunofluorescence staining

组大鼠脑血管发生明显的节段性狭窄和部分闭塞,提示在代谢紊乱的环境下,ZDF 大鼠脑内大血管已发生病变,通过常规病理学观察,进一步证实了 ZDF 大鼠脑内大血管出现狭窄。

透射电镜可观察毛细血管状态和周围神经细胞的超微结构。本实验研究发现,ZDF 大鼠脑组织微血管出现严重闭塞,血管周围神经纤维水肿、线粒体退化、缺失。推测可能是由于局部供血不足引起神经细胞损伤,从而导致 ZDF 大鼠认知功能障碍。

Alb 是哺乳动物中最丰富的血液蛋白质,IgG 由浆细胞产生,是血清和细胞外液中含量最高的一类免疫球蛋白。正常情况下两者均不能通过血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB),但在高血糖、高血脂、胰岛素抵抗等病理因素条件下,BBB 通透性增加,导致 Alb 和 IgG 从血液穿过 BBB 进入脑组织<sup>[12-13]</sup>。本实验中,由免疫荧光染色结果可见,正常对照组大鼠脑血管附近几乎无 Alb 和 IgG 渗出,而模型对照组大鼠脑血管发生严重的 Alb 和 IgG 渗漏,说明 ZDF 大鼠 BBB 通透性增加。有研究显示,糖尿病动

物模型血脑屏障通透性的增加和认知功能的降低与糖尿病的严重程度有一定相关性<sup>[14]</sup>,这与本研究结果一致。

BBB 的屏障特性显著依赖于相邻细胞之间的紧密连接<sup>[15-16]</sup>。因此,ZDF 大鼠脑组织中 ALB 渗漏可能与紧密连接蛋白表达水平有关。组成紧密连接的蛋白质至少有 40 种,包括跨膜蛋白 Occludin 和细胞质蛋白<sup>[17]</sup>。ZO-1 是一种与紧密连接相关的外周膜蛋白,它具有交联和固定紧密连接链蛋白支架的作用<sup>[18]</sup>。本实验通过脑组织免疫荧光定量分析后发现,正常对照组 ZL 大鼠脑血管壁上有丰富的 Occludin 和 ZO-1 蛋白表达,但模型对照组 ZDF 大鼠 Occludin 和 ZO-1 表达均显著降低,提示 ZDF 大鼠脑血管紧密连接蛋白缺失,导致 BBB 通透性增加,进而引起 Alb 渗漏和认知功能障碍。

综上所述,20 周龄的 ZDF 大鼠表现为典型的肥胖和高血糖状态,出现认知功能障碍,脑内大血管狭窄、形变,微血管闭塞,周围神经纤维水肿,发病机制可能为紧密连接蛋白缺失导致 BBB 功能破坏,血管渗透性增加,从而产生血管形态和功能病变。

#### 参考文献:

[ 1 ] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138:271-281

[ 2 ] Simo R, Ciudin A, Simo-Servat O, et al. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes-The diabetologist's perspective [J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54 (5): 417-424

[ 3 ] 陈小真,戎亦骊,马全鑫,等. 糖尿病 ZDF 大鼠早期微血管并发症的生化指标及病理组织学变化 [J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(5): 63-70.

[ 4 ] Hofmann A, Brunssen C, Peitzsch M, et al. Aldosterone synthase inhibition improves glucose tolerance in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(10): 3844-3855.

[ 5 ] 窦萌萌. 低频 rTMS 增强工作记忆 gamma 振荡的脑网络机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.

[ 6 ] 林江,陈财忠,李韧晨,等. 透视触发并行采集高分辨率三维增强颈动脉磁共振血管成像术 [J]. *实用放射学杂志*,

2007, 23 (2):178-180,214.

[ 7 ] Blazquez E, Velazquez E, Hurtado-Carneiro V, et al. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 161.

[ 8 ] 焦娟娟. GLP-1/GIP/Gcg 三受体激动剂对阿尔茨海默病小鼠认知行为和脑病理特征的影响及其机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2017.

[ 9 ] Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory [J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(2): 848-858.

[ 10 ] 刘迢迢. 工作记忆障碍 Gamma 振荡缺失的脑网络机制 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.

[ 11 ] Campeau NG, Huston J 3RD. Vascular disorders-magnetic resonance angiography: brain vessels [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2012, 22(2): 207-233, x.

[ 12 ] Chen YC, Zhu GY, Wang X, et al. Anterior thalamic nuclei deep brain stimulation reduces disruption of the blood-brain barrier, albumin extravasation, inflammation and apoptosis in kainic acid-induced epileptic rats [J]. *Neurol Res*, 2017, 39 (12): 1103-1113.

[ 13 ] Ma Q, Dasgupta C, Li Y, et al. MicroRNA-210 suppresses junction proteins and disrupts blood-brain barrier integrity in neonatal rat hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): E1356.

[ 14 ] Bogush M, Heldt NA, Persidsky Y. Blood brain barrier injury in diabetes: Unrecognized effects on brain and cognition [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2017, 12(4): 593-601.

[ 15 ] Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1 (2): a002584.

[ 16 ] Geng J, Wang L, Zhang L, et al. Blood-brain barrier disruption induced cognitive impairment is associated with increase of inflammatory cytokine [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 129.

[ 17 ] Saitou M, Furuse M, Sasaki H, et al. Complex phenotype of mice lacking occludin, a component of tight junction strands [J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(12): 4131-4142.

[ 18 ] Ha TS, Park HY, Seong SB, et al. Puromycin aminonucleoside increases podocyte permeability by modulating ZO-1 in an oxidative stress-dependent manner [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 340(1): 139-149.

[ 收稿日期 ] 2019-06-25