

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.009

文章编号: 1005-8982(2016)03-0045-05

临床论著

## 2 型糖尿病男性患者血清羧化不全骨钙素水平 与其认知功能受损的相关性研究\*

孙雪玲, 房辉, 李玉凯, 张禾伟, 安彩霞, 杨岳, 甄艳凤, 张谷月, 张丹丹  
(河北医科大学唐山工人医院 内分泌科, 河北 唐山 063000)

**摘要:目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)男性患者血清羧化不全骨钙素(ucOC)水平与其认知功能受损的相关性。**方法** 选取唐山工人医院住院的 T2DM 男性患者 71 例作为病例组,同时从医院体检中心选取健康男性 68 例作为对照组,收集以上所有研究对象的一般资料[年龄、教育程度、体重指数(BMI)及病程]及临床生化指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)]。用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 ucOC 水平,并进行认知功能量表(RBANS)(包括即时记忆、视觉广度、言语功能、注意力和延迟记忆)评分。比较以上两组认知评分是否存在差异;将 T2DM 组按 ucOC 中位数水平分为高 ucOC 组和低 ucOC 组,对两组的认知评分进行比较。用单因素相关及多元逐步回归分析 ucOC 与认知评分之间的相关性。**结果** ①T2DM 组较对照组 TC、TG 及 FPG 水平升高,HDL、ucOC 水平降低( $P < 0.05$ ),两组年龄、教育、BMI 及 LDL 差异无统计学意义( $P > 0.05$ );②与对照组比较,T2DM 组 RBANS 量表总分、即时记忆、视觉广度、注意力及延迟记忆评分降低( $P < 0.05$ ),两组言语功能评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ );③在 T2DM 组中,低 ucOC 组较高 ucOC 组 RBANS 量表总分、即时记忆、言语功能、注意力及延迟记忆评分降低( $P < 0.05$ );④经多元逐步回归分析发现在 T2DM 组中:ucOC 与 HbA1c 呈负相关( $P < 0.05$ ),并且 ucOC 与 RBANS 量表总分、即时记忆、言语功能、注意力及延迟记忆评分呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** T2DM 男性患者血清 ucOC 水平降低可能是其认知功能受损的危险因素之一。

**关键词:** 2 型糖尿病;男性;羧化不全骨钙素;认知

**中图分类号:** R749.24

**文献标识码:** A

### Association of serum undercarboxylated osteocalcin with cognitive deficits in male T2DM patients\*

Xue-ling Sun, Hui Fang, Yu-kai Li, He-wei Zhang, Cai-xia An, Yue Yang,  
Yan-feng Zhen, Gu-yue Zhang, Dan-dan Zhang  
(Department of Endocrinology, Tangshan Gongren Hospital of Hebei Medical  
University, Tangshan, Hebei 063000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the association of serum undercarboxylated osteocalcin (ucOC) with cognitive deficits in male T2DM patients. **Methods** Seventy-one male inpatients in Tangshan Gongren Hospital and 68 male controls without T2DM from the Medical Examination Center were recruited. Data on demographic characteristics (including age, education, duration of illness and BMI) and clinical parameters (including FPG, HbA1c, TC, TG, LDL and HDL) were collected. ELISA was used to measure ucOC. Cognitive performance

收稿日期:2015-09-20

\* 基金项目:河北省自然科学基金(No: H2015105083)

[通信作者] 房辉, Email: fanghui@medmail.com.cn

was assessed by the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), which consists of five subtests including immediate memory, visuospatial/constructional, language, attention and delayed memory. The scores from the above five subtests were scaled together to create a total score. Differences in RBANS scores were compared between the T2DM group and the control group. The T2DM patients were further divided into two groups according to the average level of ucOC, and the differences in RBANS scores were compared between the two groups. The correlation of osteocalcin with RBANS scores was analyzed. **Results** Serum TC, TG and FPG were all higher ( $P < 0.05$ ), and HDL and ucOC were lower ( $P < 0.05$ ) in the T2DM patients than those in the controls. Age, education, BMI and serum LDL were similar in both groups ( $P > 0.05$ ). The total RBANS score and the subtest scores except for that of language were lower in the T2DM patients than in the controls ( $P < 0.05$ ). In the T2DM group, immediate memory, language, attention, delayed memory and total scores of the patients with ucOC-H were all higher than those of the patients with ucOC-L ( $P < 0.05$ ). Stepwise regression analysis showed that for the T2DM patients, ucOC was inversely correlated with HbA1c ( $P < 0.001$ ), but was positively correlated with immediate memory, language, attention and delayed memory scores and total RBANS score ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Decreased serum ucOC level may be one of the risk factors for cognitive deficits in male T2DM patients.

**Keywords:** T2DM; male; undercarboxylated osteocalcin; cognition

近年来 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 与认知功能障碍的关系越来越被人们关注。研究表明, T2DM 患者出现认知功能障碍(如老年痴呆、血管性痴呆等)的危险性是正常人的 1.5 ~ 2.0 倍<sup>[1]</sup>, 但是其确切的机制还不是很清楚。骨钙素是成骨细胞分泌的一种非胶原蛋白, 目前动物实验发现骨钙素, 尤其是羧化不全骨钙素(undercarboxylated osteocalcin, ucOC)可以穿过血脑屏障改善小鼠的认知功能<sup>[2]</sup>。因此, 本文旨在探讨 2 型糖尿病男性患者血清 ucOC 水平变化及与其认知功能受损的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2014 年 3 月 -2015 年 3 月唐山工人医院内分泌科住院的 T2DM 男性患者 71 例, 均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。同时从医院健康体检中心选取非糖尿病健康男性 68 例作为对照组。所有入组对象均排除以下情况: ①既往或者目前正在服用性激素、糖皮质激素、噻唑烷二酮类、双磷酸盐、钙剂、维生素 K、华法林及维生素 D; ②既往有骨折病史; ③急性或慢性感染性疾病; ④甲状腺及甲状旁腺疾病或者其他与内分泌相关的疾病; ⑤癌症、肝病、肾病、视网膜病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、脑卒中、神经精神异常及其他中枢神经系统疾病。

### 1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 记录患者的年龄、教育、体重

指数(body mass index, BMI)、病程。收集其临床检验结果, 包括空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)。

1.2.2 血清 ucOC 检测 患者于晨起 6 ~ 7 时抽取空腹静脉血 5 ml, 室温放置 30 min 后 3 000 r/s 离心 15 min, 收集上清液放入 -80 °C 冰箱中待用。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 ucOC 水平。试剂盒购于北京诚林生物科技有限公司, 批内和批间变异系数分别小于 9% 和 11%。

1.2.3 分组 将所有研究对象分为 T2DM 组和健康对照组, 比较两组的一般资料及认知功能评分; 此外, 将 T2DM 组按照 ucOC 均数或中位数水平分为高 ucOC 组和低 ucOC 组, 对两组的认知功能评分进行比较。

1.2.4 认知功能评定 采用重复性成套神经心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, RBANS)进行认知功能评定。它包括 5 个分测验: 即时记忆、视觉广度、言语功能、注意力和延迟记忆, 将以上 5 个分测验得分相加, 经查表以后获得一个校正年龄影响的总分。RBANS 量表已经被翻译成中文, 并且在汉族人群中试用的结果表明其具有良好的信度和效度, 是评价认知功能的敏感工具。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据处理,正态数据用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态数据用中位数(四分位数间距)[M(Q<sub>25</sub>, Q<sub>75</sub>)]表示。组间比较用 *t* 检验或秩和检验。单因素相关性分析采用 Pearson 或 Spearman,多因素相关分析用多元逐步回归,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料及血清 ucOC 比较

与对照组比较, T2DM 组患者 TC、TG 及 FPG 水平升高, ucOC、HDL 水平下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组年龄、教育、BMI 及 LDL 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组认知评分比较

T2DM 组较对照组, RBANS 量表总分、即时记忆、视觉广度、注意力及延迟记忆评分降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组的言语功能评分差异无

统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 T2DM 低 ucOC 组与高 ucOC 组认知评分比较

根据 ucOC 均数或者中位数水平将 T2DM 组分成低 ucOC 组和高 ucOC 组。低 ucOC 组较高 ucOC 组 RBANS 量表总分、即时记忆、言语功能、注意力及延迟记忆评分降低 ( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义。两组视觉广度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 T2DM 组 ucOC 与一般资料相关性分析

单因素相关分析发现 ucOC 与 FPG ( $P = 0.001$ )、HbA1c ( $P = 0.000$ ) 呈负相关。经多元逐步回归校正年龄、BMI、病程、TC、TG、HDL 及 LDL 的影响后, ucOC 仍与 HbA1c ( $P = 0.000$ ) 呈负相关, 与 FPG 的相关性消失。见表 4。

### 2.5 T2DM 组 ucOC 与认知评分相关性分析

单因素相关分析发现 ucOC 与 RBANS 量表总分、即时记忆、言语功能、注意力及延迟记忆呈正相关 ( $P < 0.05$ )。经多元逐步回归校正年龄、教育、BMI、病程、FPG、HbA1c、TC、TG、HDL 及 LDL 的影响后,

表 1 两组一般资料及血清 ucOC 水平比较

组别	年龄 [岁, M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	教育 [年, M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG/[mmol/L, M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]
T2DM 组 (n=71)	51(41,60)	9(9,15)	25.82 $\pm$ 3.87	5.20 $\pm$ 0.90	2.09(1.56, 2.95)
对照组 (n=68)	52.5(43.25, 60.75)	11.5(9,15)	24.87 $\pm$ 3.05	4.92 $\pm$ 0.65	1.5(1.16, 2.07)
<i>t</i> /Z 值	-0.824	-0.222	-1.601	-2.129	-3.923
<i>P</i> 值	0.410	0.825	0.112	0.035	0.000

组别	HDL/[mmol/L, M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	LDL/[mmol/L, $\bar{x} \pm s$ ]	FPG/[mmol/L, M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	ucOC/[pg/ml, M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	HbA1c/[%, M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	病程 [年, M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]
T2DM 组 (n=71)	0.90(0.72, 1.05)	3.03 $\pm$ 0.91	8.97(7.16, 11.28)	48.58(38.12, 60.09)	9.2(7.9, 11.8)	4(0.5, 10.0)
对照组 (n=68)	1(0.91, 1.13)	3.04 $\pm$ 0.65	4.89(4.46, 5.19)	57.73(47.36, 63.26)	-	-
<i>t</i> /Z 值	-3.389	-0.058	-9.057	-2.878	-	-
<i>P</i> 值	0.001	0.954	0.000	0.004	-	-

表 2 两组认知评分比较

组别	即时记忆 / [M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	视觉广度 / [M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	言语功能 ( $\bar{x} \pm s$ )	注意力 / [M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	延迟记忆 / [M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	RBANS 量表总分 ( $\bar{x} \pm s$ )
T2DM 组 (n=71)	81(69, 94)	78(69, 87)	98.79 $\pm$ 9.67	97(88, 106)	92(83, 98)	85.03 $\pm$ 11.6
对照组 (n=68)	87(78.75, 96.25)	94(89.0, 101.5)	100.88 $\pm$ 9.19	103(94.00, 111.25)	98(94.0, 104.5)	95.13 $\pm$ 11.06
<i>t</i> /Z 值	-2.278	-7.044	-1.307	-2.106	-4.552	-5.251
<i>P</i> 值	0.023	0.000	0.193	0.035	0.000	0.000

表 3 T2DM 低 ucOC 组与高 ucOC 组认知评分比较 [M(Q<sub>25</sub>, Q<sub>75</sub>),  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	即时记忆 / [M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	视觉广度 ( $\bar{x} \pm s$ )	言语功能 / [M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	注意力 / [M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	延迟记忆 / [M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )]	RBANS 量表总分 ( $\bar{x} \pm s$ )
低 ucOC 组 (n=35)	76(57, 90)	75.74 $\pm$ 11.49	95(90, 101)	94(82, 106)	89(78, 94)	80.54 $\pm$ 10.99
高 ucOC 组 (n=36)	85(73.75, 99.25)	81.42 $\pm$ 12.81	101(97.00, 104.75)	100(91.75, 111.25)	94(91.00, 99.75)	89.39 $\pm$ 10.60
<i>t</i> /Z 值	-2.200	-1.963	-2.874	-2.463	-2.864	-3.453
<i>P</i> 值	0.028	0.054	0.004	0.014	0.004	0.001

表 4 T2DM 组 ucOC 与一般资料相关性分析

指标	r 值	P 值	多元逐步回归		
			$\beta$	SE	P 值
FPG	-0.399	0.001	-	-	-
HbA1c	-0.509	0.000	-2.799	0.559	0.000

注:r:相关系数; $\beta$ :回归系数;SE:标准误;FPG未进入多元逐步回归方程,用“-”表示

表 5 T2DM 组 ucOC 与认知评分相关性分析

指标	r 值	P 值	多元逐步回归		
			$\beta$	SE	P 值
即时记忆	0.315	0.007	0.573	0.152	0.000
视觉广度	0.161	0.179	-	-	-
言语功能	0.358	0.002	0.195	0.088	0.030
注意力	0.331	0.005	0.428	0.123	0.001
延迟记忆	0.427	0.000	0.307	0.098	0.003
RBANS 量表总分	0.414	0.000	0.350	0.093	0.000

注:r:相关系数; $\beta$ :回归系数;SE:标准误;视觉广度未进入多元逐步回归方程,用“-”表示

ucOC 仍与 RBANS 量表总分、即时记忆、言语功能、注意力和延迟记忆呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 5。

### 3 讨论

T2DM 是最常见的代谢性疾病,越来越多的证据表明 T2DM 可以导致患者出现认知功能障碍,使其精神运动、注意力、学习记忆力、处理速度和执行力下降<sup>[3-4]</sup>。并且研究发现 T2DM 可以加快轻度认知功能障碍向痴呆的进展<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,与对照组相比,T2DM 组 RBANS 量表总分、即时记忆、视觉广度、注意力及延迟记忆均下降,表明 T2DM 患者认知功能受损,与目前的结果基本一致。

骨钙素是一种成骨细胞分泌的非胶原蛋白,根据其 3 个谷氨酸残基是否被完全羧化,分为羧化不全骨钙素(ucOC)和完全羧化骨钙素(carboxylated osteocalcin, cOC)<sup>[6]</sup>。目前研究发现骨钙素参与了脂质代谢,其主要活性形式为 ucOC<sup>[7]</sup>,并且血清钙素水平与高血糖、胰岛素抵抗、糖尿病、肥胖及代谢综合征等呈负相关<sup>[8]</sup>。动物<sup>[9]</sup>及人体<sup>[10]</sup>试验结果均表明 T2DM 可以使血清骨钙素水平下降,其原因可能是高血糖抑制了成骨细胞的活性<sup>[11]</sup>或者直接的毒性作用<sup>[12]</sup>,导致成骨细胞合成和分泌骨钙素减少。本研究发现 2 型糖尿病男性患者的血清 ucOC 水平较对照组明显降低,并且 ucOC 与 HbA1c 呈负相关,这与目

前的研究结果保持一致。

Oury<sup>[2]</sup>等人发现  $Ocn^{-/-}$ (骨钙素基因敲除)小鼠表现为空间学习和记忆缺陷,当外源性给予 ucOC 以后,小鼠的学习和记忆能力得到改善,并且海马神经元细胞凋亡减少。临床观察中也发现,锁骨颅骨发育不全(cleidocranial dysostosis, CCD)的患者可以出现认知功能缺陷<sup>[13]</sup>,该病是由 Runx2 基因突变引起的<sup>[14]</sup>,而 Runx2 正是调节骨钙素表达的主要基因<sup>[15]</sup>。笔者的研究发现 ucOC 与 T2DM 男性患者的 RBANS 量表总分、即时记忆、言语功能、注意力和延迟记忆呈正相关。并且 T2DM 低 ucOC 组较高 ucOC 组 RBANS 量表总分、即时记忆、言语功能、注意力及延迟记忆评分降低。以上研究均表明骨钙素具有保护认知功能的作用,但是其确切的机制不清楚。通过查阅文献,笔者找到以下几个研究结果:①ucOC 可以通过 PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B 信号途径来改善高脂诱导小鼠的内质网应激和胰岛素抵抗<sup>[16]</sup>。②ucOC 可以通过 PI3K/AKT 信号途径来抑制自由脂肪酸诱导的内皮细胞凋亡<sup>[17]</sup>。③在动脉粥样硬化中,骨钙素可以通过 PI3K/AKT/eNOS 信号途径来发挥其保护血管内皮细胞的功能<sup>[18]</sup>。PI3K/AKT 是经典的胰岛素信号通路,它参与了葡萄糖和蛋白质的合成、细胞的存活以及神经元的凋亡过程<sup>[19]</sup>。研究已经证明内质网应激和 PI3K/AKT 胰岛素信号通路受损参与了糖尿病的脑损伤<sup>[20]</sup>,而骨钙素(尤其是 ucOC)可以改善内质网应激和胰岛素信号通路受损,因此笔者认为这可能是其具有保护认知功能作用的机制。

综上所述,2 型糖尿病男性患者血清 ucOC 水平降低,认知功能下降,并且血清 ucOC 降低可能是其认知功能受损的危险因素之一。由于本研究的研究对象局限于男性,而且样本量较小,今后还需要进行包含女性人群的大样本研究来进一步明确血清 ucOC 与 2 型糖尿病患者认知功能受损之间的关系。

### 参 考 文 献:

- [1] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review[J]. The Lancet Neurology, 2006, 5(1): 64-74.
- [2] Oury F, Khrimian L, Denny CA, et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions[J]. Cell, 2013, 155(1): 228-241.
- [3] Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model[J]. Neurobiology of aging, 2005, 26(1): 31-35.



- [4] Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus[J]. *Endocrine reviews*, 2008, 29(4): 494-511.
- [5] Alagiakrishnan K, Sclater A. Psychiatric disorders presenting in the elderly with type 2 diabetes mellitus[J]. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2012, 20(8): 645-652.
- [6] Patti A, Gennari L, Merlotti D, et al. Endocrine actions of osteocalcin[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 2013(4): DOI: 10.1155/2013/846480.
- [7] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. *Cell*, 2007, 130(3): 456-469.
- [8] Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2014, 561(11): 137-146.
- [9] Xiao L, Wang XM, Yang T, et al. Changes of serum osteocalcin, calcium, and potassium in a rat model of type 2 diabetes[J]. *Cell biochemistry and Biophysics*, 2015, 71(1): 437-440.
- [10] Villafán-Bernal JR, Llamas-Covarrubias MA, Muñoz-Valle JF, et al. A cut-point value of uncarboxylated to carboxylated index is associated with glycemic status markers in type 2 diabetes[J]. *Journal of Investigative Medicine*, 2014, 62(1): 33-36.
- [11] Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2006, 99(2): 411-424.
- [12] Hamada Y, Fujii H, Fukagawa M. Role of oxidative stress in diabetic bone disorder[J]. *Bone*, 2009, 9(45): S35-S38.
- [13] McBrien H, Turk J, Letch N. The management of ADHD and associated problems in a young person with cleidocranial dysostosis (CCD) and mild intellectual disability[J]. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 2006, 11(3): 445-456.
- [14] SOULE AB. Mutational dysostosis (cleidocranial dysostosis)[J]. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 1946, 28(1): 81-102.
- [15] Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, et al. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia[J]. *Nature Genetics*, 1997, 16(3): 307-310.
- [16] Zhou B, Li H, Xu L, et al. Osteocalcin reverses endoplasmic reticulum stress and improves impaired insulin sensitivity secondary to diet-induced obesity through nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(3): 1055-1068.
- [17] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. The preventive effect of uncarboxylated osteocalcin against free fatty acid-induced endothelial apoptosis through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway [J]. *Metabolism*, 2013, 62 (9): 1250-1257.
- [18] Dou J, Li H, Ma X, et al. Osteocalcin attenuates high fat diet-induced impairment of endothelium-dependent relaxation through Akt/eNOS-dependent pathway [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13(1): 74.
- [19] Bloemer J, Bhattacharya S, Amin R, et al. Impaired insulin signaling and mechanisms of memory loss[J]. *Glucose Homeostasis and the Pathogenesis of Diabetes Mellitus*, 2013, 121: 413-449.
- [20] Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, et al. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, DOI: org/10.1155/2014/102158.

(王荣兵 编辑)