

## · 实验研究 ·

# 新生猪缺氧缺血脑损伤治疗时间窗初探：<sup>1</sup>HMRS 与 HSP70 对照研究

刘国瑞, 李仰康, 郭岳霖, 程英, 关计添, 程凤燕

**【摘要】** 目的:探讨新生猪缺氧缺血性脑损伤(HIBD)治疗时间窗的存在及其意义。方法:生后7天约克种白猪30头,随机分成对照组(5头)和实验组(25头)。实验组分5组,每组5头,双侧颈总动脉结扎加4%低氧通气1h,分别于缺氧缺血(HI)后0、6、12、18和24h进行磁共振频谱分析(MRS),各时间点MR扫描后作脑组织热休克蛋白70(HSP70)表达的免疫组化研究。结果:实验组HI后0h,Lac/NAA、Lac/Cho、Lac/Cr明显增高,NAA/Cho、NAA/Cr下降,未见明显HSP70阳性表达细胞;HI后6~18h,NAA峰呈现进行性增高趋势,NAA/Cho、NAA/Cr比值升高,Lac峰呈进行性下降趋势,Lac/NAA、Lac/Cho、Lac/Cr降低,HSP70阳性表达细胞进行性增加;HI后24h,NAA峰再次下降,NAA/Cho、NAA/Cr降低,Lac峰则再度明显升高,Lac/NAA、Lac/Cho、Lac/Cr均增高,HSP70阳性表达细胞明显减少;对照组各时间点MRS未见异常,脑组织未见HSP70阳性表达细胞。结论:MRS可以比较准确地反映缺氧缺血性脑病的病理生理学演变过程,结合HSP70的表达,在探讨HIE的治疗时间窗的存在及其意义上具有重要价值,在HIE的发生发展过程中确实存在潜在的治疗时间窗。

**【关键词】** 缺氧缺血,脑;磁共振波谱学;新生猪;免疫化学

**【中图分类号】** R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2005)10-0872-05

**Preliminary Research of the Therapeutic Window in Hypoxic-Ischemic Damage in Piglets: A Comparison of <sup>1</sup>HMRS and HSP70**  
LIU Guo-rui, LI Yang-kang, GUO Yue-lin, et al. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital, Medical College of Shantou University, Shantou 515041, P. R. China

**【Abstract】** **Objective:** To discuss the existence and significance of therapeutic window in hypoxic-ischemic cerebral damage (HIBD) in piglets. **Methods:** Thirty 7-day-old piglets were divided into control and experimental groups. Piglets in experimental group were subjected to bilateral common carotid artery ligation followed by ventilation with low concentration oxygen (4%) for one hour. After the intervention, MR spectroscopy and the expression of heat shock protein 70 in brain tissues were evaluated. **Results:** In experimental group, NAA, Cho and Cr markedly decreased, Lac significantly increased at 0 hour post HI insult. From 6th hour to 18<sup>th</sup> hour post HI insult, NAA and Lac progressively increased and decreased respectively. NAA and Lac decreased and increased again respectively at 24<sup>th</sup> hour post HI insult. No positive HSP70-expressed cells were detected at 0 hour post HI insult. The number of positive HSP70-expressed cells progressively increased from 6th hour to 18<sup>th</sup> hour post HI insult but markedly decreased at 24<sup>th</sup> hour post HI insult. **Conclusion:** In combination with the expression of HSP70, MRS is a useful tool to evaluate hypoxic-ischemic encephalopathy. Therapeutic window truly exists in the process of occurrence and development in HIE.

**【Key words】** Hypoxia-ischemia, brain; Magnetic resonance spectroscopy; Piglet; Immunochimistry

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是指在围产期窒息而导致脑缺氧缺血性损害,严重威胁着新生儿的生命,且是新生儿期后病残儿中最常见的病因之一<sup>[1]</sup>。目前,HIE的治疗效果并不理想。何时进行治疗性干预?采用什么治疗措施?治疗持续多长时间?回答这些问题的关键就是对HIE潜在治疗时间窗的确定以及对窗内不同时间段病理学及病理生理学演变规律的认识。本研究利用

新生猪HIE模型,结合MRS及HSP70的表达,探讨HIE的治疗时间窗的存在及其意义。

## 材料与方法

### 1. 实验动物

出生后7d约克种白猪30头,体重(1.30±0.31)kg,雌雄不分,由梅州市丰顺县种猪养殖场提供。将动物分成2组:①对照组5头;②实验组25头,分成A、B、C、D、E5组,每组5头。

### 2. 模型制备

模型制备的具体步骤按照先前的研究,建立新生

作者单位:515041 广东,汕头大学医学院第二附属医院放射科

作者简介:刘国瑞(1961—),男,河北人,硕士,主任医师,主要从事神经功能影像学方面的CT/MR研究工作。

猪 HIE 动物模型<sup>[2]</sup>。实验组新生猪麻醉后分离并结扎双侧颈总动脉,放入缺氧箱内给予 2l/min 持续低氧通气(4%氧气和 96%氮气混合气体)1h。对照组动物分离双侧颈总动脉,不作缺氧缺血处理。

### 3. 磁共振频谱分析

实验组新生猪分成 A、B、C、D、E 5 组,每组 5 头。分别于缺血缺氧后 0、6、12、18 和 24 h 进行 MRS 检查,对照组也于相同时间点进行 MRS 检查。采用美国 GE 公司 Signa 1.5T 超导 MR 成像仪,正交头部线圈。<sup>1</sup>H-MRS: 均匀抑水并选用单体素点解析频谱(PRESS)序列采谱,TR 1500 ms,TE 135 ms,层厚 20 mm,体素 20 mm×20 mm×20 mm,视野 23.9 cm×23.9 cm,矩阵 512×512,观察的代谢物包括 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、乳酸(Lac)、胆碱(Cho)和肌酸(Cr),测量 NAA/Cho、NAA/Cr、NAA/Lac、Lac/Cho 和 Lac/Cr 的峰高比值,Lac 为总峰高(乳酸双峰高之和)。对照组也进行相同参数 MRS 扫描。

### 4. 免疫组织化学检查

新生猪于 MR 扫描后各时间点用利多卡因麻醉后断头取脑,置于 10%福尔马林溶液中固定。1 周后将标本取出,采用与 MRI 扫描一致的方向切片,层厚 2 mm,每个大脑由顶叶到颅底共切 8 层,每个层面均于 4 个方向选取 4 个区域取样(注:每个样本≤2 cm×2 cm,每组样本应包括两侧大脑半球额、颞、顶、枕叶皮层及皮层下白质、基底节及放射冠);样本经脱水、石蜡包埋制成蜡块即可行病理切片,切片厚度约 4 μm。免疫组化采用 SP 法,具体步骤参考先前的研究<sup>[3]</sup>。

### 5. HSP 70 表达结果分析

对照组与实验组均随机选定 5 个观察区,每个观察区随机选取 5 个 20×10 高倍视野镜下观察,细胞浆及轴突内见棕黄色颗粒者为染色阳性细胞。观察内容包括每个观察区内神经元、胶质细胞、血管内皮细胞的 HSP 70 表达情况,并作 HSP 70 阳性细胞计数。

### 6. 统计学分析

采用 SPSS 10.0 软件,采用独立样本 *t* 检验进行统计学分析,以  $P < 0.05$  为差异有显著性意义。

## 结 果

#### 1. <sup>1</sup>H MRS 脑内代谢物测量结果

对照组:各时间点频谱图上显示 3 个主要的脑内代谢物共振峰,Cho 峰为最高峰,位于 3.24 ppm,NAA 峰次之,位于 2.02 ppm,Cr 峰位居第三,位于 3.02 ppm,未见 Lac 峰。

实验组:①模型 A 组,HI 后 0 h,频谱图显示

Cho、NAA、Cr 峰较对照组均呈显著下降,并于 1.33 ppm 处出现明显倒置的双峰状 Lac 峰,与对照组相比,NAA/Cho、NAA/Cr 之间差异均有显著性意义( $t=24.46, 22.91, P < 0.05$ );②模型 B 组,HI 后 6 h,频谱图显示 Cho、NAA、Cr 峰较 A 组明显增高,Lac 峰则较 A 组明显下降,与对照组相比,NAA/Cho 之间差异具有显著性意义( $t=20.40, P < 0.05$ )、NAA/Cr 差异不具有显著性意义( $t=2.53, P > 0.05$ )。与 A 组相比,Lac/NAA、Lac/Cho、Lac/Cr 之间差异具有显著性意义( $t=14.44, 15.62, 10.75, P < 0.05$ ),NAA/Cho、NAA/Cr 之间差异具有显著性意义( $t=13.56, 17.24, P < 0.05$ );③模型 C 组:HI 后 12 h,频谱图显示 NAA、Cho、Cr 峰较 B 组增高,NAA 峰几乎恢复到正常水平,Lac 峰较 B 组则进一步下降,与对照组相比,NAA/Cho、NAA/Cr 之间差异无显著性意义( $t=3.14, 3.72, P > 0.05$ ),与 B 组相比,Lac/NAA、Lac/Cho、Lac/Cr 之间差异具有显著性意义( $t=50.92, 56.71, 80.37, P < 0.05$ ),NAA/Cho 之间差异有显著性意义( $t=17.66, P < 0.05$ ),而 NAA/Cr 之间差异则无显著性意义( $t=1.93, P > 0.05$ );④模型 D 组:HI 后 18 h,频谱图显示 NAA、Cho、Cr 3 峰与 C 组基本相同,唯有 Lac 峰呈进一步下降,与对照组相比,NAA/Cho、NAA/Cr 之间差异均无显著性意义( $t=0.54, 1.33, P > 0.05$ ),与 C 组相比,Lac/NAA、Lac/Cho、Lac/Cr 之间差异具有显著性意义( $t=7.28, 18.73, 25.34, P < 0.05$ ),NAA/Cho、NAA/Cr 之间差异均无显著性意义( $t=2.17, 1.56, P > 0.05$ )。⑤模型 E 组:HI 后 24 h,频谱图显示 NAA、Cho、Cr 峰较 D 组有较明显下降,而 Lac 峰则较之明显增高,与对照组相比,NAA/Cho 之间差异具有显著性意义( $t=22.71, P < 0.05$ ),NAA/Cr 之间差异无显著性意义( $t=2.26, P > 0.05$ )。与 D 组相比,Lac/NAA、Lac/Cho、Lac/Cr 之间均具有显著性差异( $t=254.68, 229.84, 281.52, P < 0.05$ ),NAA/Cho 之间差异均有显著性意义( $t=19.64, P < 0.05$ ),NAA/Cr 之间差异无显著性意义( $t=3.44, P > 0.05$ )。

各时间点频谱图及各代谢物之间的比值见图 1~6 和表 1。

#### 2. HSP 70 免疫组织化学染色结果

对照组:未见明显小时 HSP 70 阳性表达细胞(图 7)。

实验组:①模型 A 组,HI 后 0 小时,未见明显 HSP 70 阳性表达细胞(图 8);②模型 B 组,HI 后 6 h,可见少量 HSP70 阳性表达细胞,阳性表达细胞计数

表 1 各时间各代谢物之间的比值

代谢物比值	对照组	实验组模型				
		A	B	C	D	E
NAA/Cho	0.954±0.045	0.756±0.083	0.814±0.076	0.923±0.076	0.942±0.049	0.787±0.028
NAA/Cr	1.196±0.100	1.037±0.165	1.208±0.121	1.149±0.147	1.178±0.193	1.193±0.187
Lac/NAA	—	3.455±0.284	0.754±0.063	0.445±0.056	0.387±0.074	1.588±0.192
Lac/Cho	—	2.714±0.198	0.631±0.048	0.393±0.063	0.291±0.026	1.356±0.117
Lac/Cr	—	3.800±0.314	1.144±0.135	0.647±0.072	0.509±0.034	2.077±0.189

值为(4.35±1.67)个/视野(图9);③模型C组:HI后12h,HSP70阳性表达细胞进一步增多,阳性表达细胞计数值为(9.87±1.54)个/视野(图10),与B组相比差异有显著性意义( $t=6.86, P<0.05$ );④模型D组:HI后18h,HSP70阳性表达细胞进一步增多,阳性表达细胞计数值为(15.64±2.27)个/视野(图11),与C组相比差异有显著性意义( $t=5.36, P<0.05$ );⑤模型E组,HI后24h,HSP70阳性表达细胞明显减少,阳性细胞计数值为(4.96±1.37)个/视野(图12),与C、D组相比差别均有显著性意义( $t=6.44, 11.20, P<0.05$ ),与B组相比差异没有显著性意义( $t=2.58, P>0.05$ )。

## 讨论

围产期窒息被认为是造成永久性神经损伤的重要原因之一。脑缺氧缺血后的损伤,过去一直认为是由急性能量衰竭造成的细胞坏死所致,包括神经元与胶

质细胞的死亡。一般在缺血后1天内发生,3天达到高峰<sup>[2]</sup>,但长期以来不能解释为什么在脑缺血复苏一段时间后,病情反而进一步加重。尽管当前对HIE基础研究及其治疗水平已取得长足进展,但临床疗效始终不尽人意。那么,在HIE的发生发展过程中是否存在潜在的治疗时间窗?本研究利用新生猪HIE模型,结合MRS及HSP70的表达,探讨HIE的治疗时间窗的存在及其意义。

### 1. 正常新生猪 MRS 结果分析

正常新生儿 MRS 示 Cho 为最高峰, NAA 低于 Cho, 1 岁以后随着髓鞘化的逐渐完成而发生逆转<sup>[4]</sup>。不同种类动物出生时脑发育并不处于同一阶段,与新生儿相比,新生鼠脑发育相对滞后,而羔羊、小马等动物的脑发育则相对成熟。本研究中正常新生猪 MRS 示 Cho 为最高峰, NAA 次之,表明新生猪脑发育与新生儿相似,而且在体积大小、生长发育、血液循环、新陈代谢等各方面也与新生儿相似,所以本次实验选择新

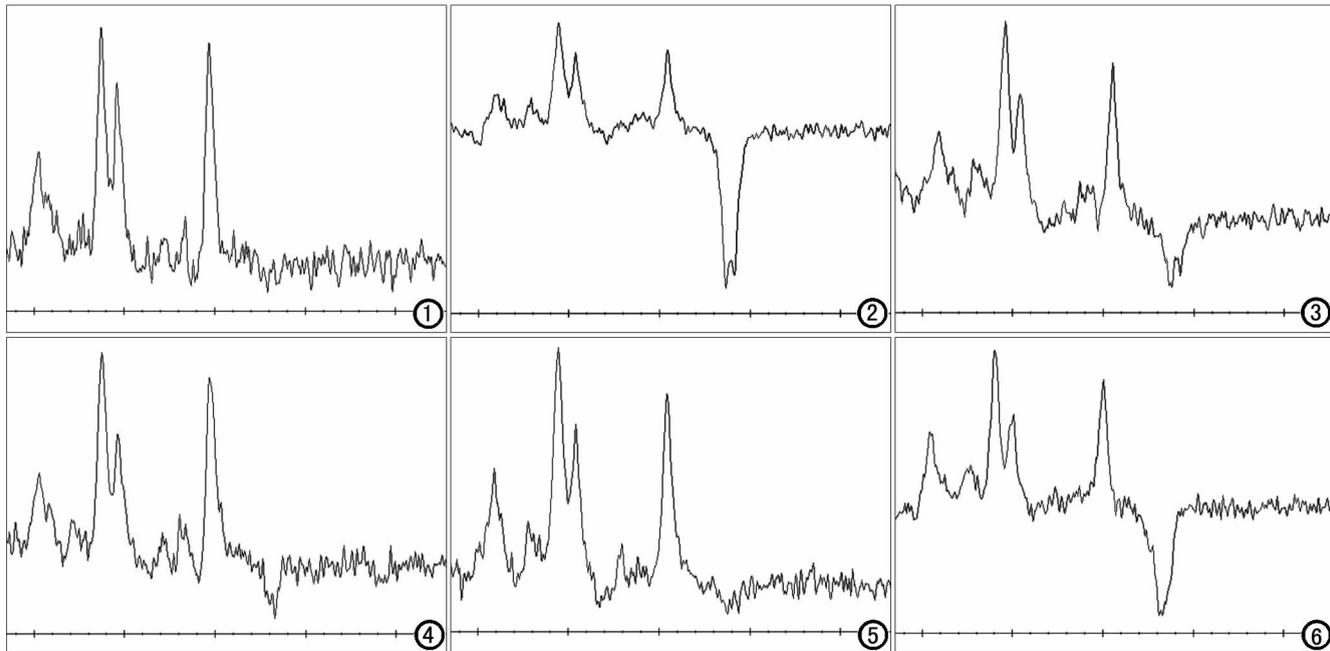


图 1 对照组 MRS, Cho 为最高峰, NAA 次之, 未见 Lac 峰。图 2 HI 后 0h, 1.33ppm 处出现明显倒置的 Lac 峰, NAA, Cho 和 Cr 均降低。图 3 HI 后 6h, Cho, NAA 和 Cr 较前增高, Lac 下降。图 4 HI 后 12h, NAA, Cho 和 Cr 进一步增高, Lac 进一步下降。图 5 HI 后 18h, NAA, Cho 和 Cr 与 C 组基本相同, Lac 继续下降。图 6 HI 后 24h, NAA, Cho 和 Cr 再次出现明显下降, Lac 再次明显增高。

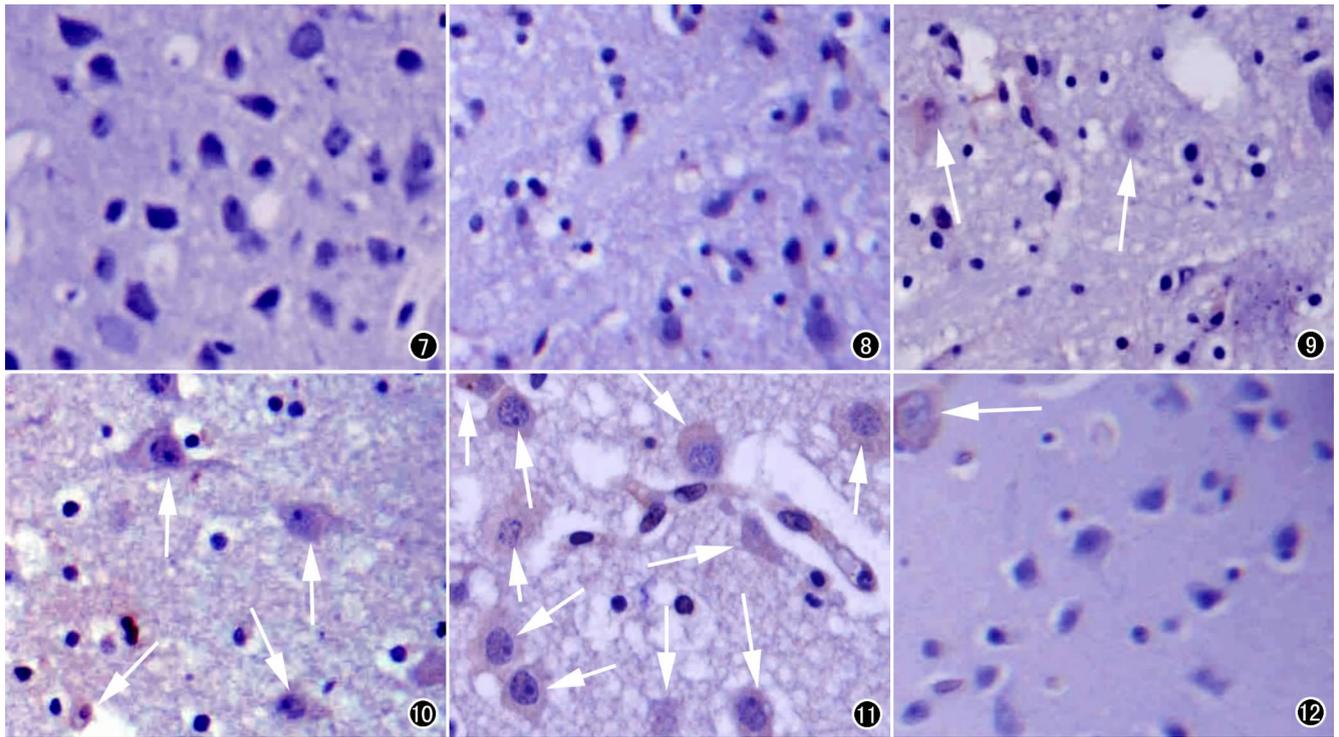


图7 对照组未见 HSP70 阳性表达细胞。图8 HI 后 0h, 未见明显 HSP70 阳性表达细胞。图9 HI 后 6h, 可见少量 HSP70 阳性表达细胞(箭)。图10 HI 后 12h, HSP70 阳性表达细胞较前增多(箭)。图11 HI 后 18h, HSP70 阳性表达细胞进一步增多(箭)。图12 HI 后 24h, HSP70 阳性表达细胞明显减少(箭)。

生猪作为实验对象。

2. HI 后 0 h, MRS 及 HSP 70 表达结果分析 HI 后 0 h, 在急性 HI 病灶的评价上, MRS 显示出其高度的敏感性, 最具特征性地表现是在 1.33 ppm 处出现明显倒置的双峰状 Lac 峰。Lac/NAA、Lac/Cho、Lac/Cr 比值均明显增高, 此外, NAA 峰及 NAA/Cho、NAA/Cr 比值较正常对照组下降。

急性缺血缺氧导致脑细胞内线粒体功能受损, 氧化磷酸化过程发生障碍, ATP 合成减少, 一方面使 Lac 的利用率下降, 另一方面使脑细胞无氧酵解增强, Lac 产量增加, Lac 在细胞内积聚, 同时导致细胞膜上  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  依赖式 ATP 酶功能受损,  $\text{Na}^+$  和  $\text{H}_2\text{O}$  内流增加, 通过  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换途径使  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 神经细胞的钙超载将导致  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性蛋白酶、脂肪酶激活, 从而引起细胞损伤。 $\text{Ca}^{2+}$  还可以通过谷氨酸调控的离子通道进入细胞, 谷氨酸是缺氧细胞除极化过程中由突触前膜囊泡释放出的一种兴奋性神经递质, 在短时间内即可引发由 AMPA 受体和 KA 受体过度兴奋所介导的神经细胞急性渗透性肿胀, 这一过程以  $\text{Na}^+$  内流, 随即  $\text{Cl}^-$  和  $\text{H}_2\text{O}$  被动内流为特征。 $\text{Na}^+$  的内流又导致  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 形成恶性循环<sup>[5]</sup>。

HI 后 0 h, 免疫组化染色结果未见明显 HSP 70

阳性表达细胞, 其原因可能是: ① HSP70 开始转录合成 HSP 70m RNA, 后者转运到胞核外的核糖体合成 HSP 70 蛋白, 这一过程需要足够的时间。② 神经细胞的钙超载导致  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性核酸内切酶激活, 脑内蛋白质的生物合成受到抑制。

3. HI 后 6~18 h MRS 及 HSP 70 表达结果分析

其 MRS 主要表现为: ① NAA 峰呈进行性增高趋势, NAA/Cho、NAA/Cr 比值升高, 至 12 h 的时候已经几乎恢复到正常水平, 与对照组无差别, 这一趋势到 18 h 仍未见明显改变; ② Lac 峰呈进行性下降趋势, 各组之间均有差别。

缺血缺氧后, 氧供得到重新恢复, 脑细胞缺血缺氧的程度得到缓解是 Lac 水平降低的原因之一, 有学者认为, Lac 水平的降低是因为氧化磷酸化途径将乳酸以“燃料”的形式作为底物加以代偿性利用所致<sup>[6]</sup>。至于 NAA, 它存在于成熟神经元和神经突起如轴突内, 被公认为是神经元的内标记物。在导致神经元丢失的疾病如脑肿瘤、脑梗死和退行性变中, NAA 的含量会降低。因此, 可以推测, HI 后 0 h NAA 的降低应该是不可逆的。但是结果却大相径庭, NAA 不但没有降低, 反而进行性增高, 并于 HI 后 12 h 几乎恢复至正常水平。

近期研究表明, NAA 同样也存在于少突胶质细胞中, 成熟少突胶质细胞的 NAA 含量并不亚于神经元, 它们共同参与了 MRS 上 NAA 共振峰信号的形成<sup>[7]</sup>。少突胶质细胞是脑白质的重要组成部分, 同时对缺氧缺血十分敏感, 另一项研究则发现, 部分性抑制线粒体氧化传递呼吸链的功能将导致脑内 NAA 水平下降, 而脑细胞未见死亡改变<sup>[8]</sup>。线粒体功能受损也是导致 NAA 水平降低的一个重要因素。在本实验中, HI 后 0~18 h, NAA 先降低后增高。从一定程度上提示, NAA 的下降不仅表明神经元的缺失, 也提示线粒体功能受限, 神经元和胶质细胞功能受损。

HSP 70 是一种非特异性细胞保护蛋白, 当细胞遭受诸如缺氧、缺血等应激后, HSP 70 蛋白可在胞浆中与变性的蛋白质结合, 通过调节 ATP 酶以维持蛋白自稳, 促进正常核糖体装配、合成, 提高细胞对应激的耐受能力。HSP 70 进入胞核内与核糖体前体及其他核内蛋白结合, 防止其变性所引起细胞生命信息的紊乱<sup>[9]</sup>。本研究 HI 后 6~18 h, HSP 70 阳性细胞数量呈进行性增加, 与 MRS 结果具有一致性, 这充分表明该时期脑细胞的代偿机制充分地得到发挥, 对缺血缺氧所致的损伤机制具有充分的对抗能力。这一过程显然具有十分重要的临床价值, 此时进行积极的神经治疗保护性措施将可以获得明显疗效, 同时对减少后遗症及防止继发性脑损伤有重要意义。可以认为, 在 HIE 的发生发展过程中确实存在潜在的治疗时间窗。

#### 4. HI 后 24 h 时 MRS 及 HSP 70 表达结果分析

HI 后 24 h 时 MRS 结果显示, Lac 峰再度明显升高, Lac/NAA、Lac/Cho、Lac/Cr 均较前出现显著增高, 而 NAA 峰则再次下降, NAA/Cho、NAA/Cr 均较前降低, Cho 峰与 Cr 峰亦较前下降。结果提示病变区域再度出现能量衰竭, 从而引发明显的缺氧缺血后脑损伤。关于继发性脑损伤的产生机制, 主要是氧自由基的释放, 一氧化氮的合成以及一系列的炎症性反应。此外, 细胞凋亡、谷氨酸和天冬氨酸等兴奋性递质的神经毒性作用也参与了继发性脑细胞损伤的发生。相关资料显示, 在 HIE 中有相当部分的脑组织损伤发生于该期<sup>[10]</sup>。因此, 继发性脑损伤在 HIE 病程演变过程中所产生的影响不容忽视。

有研究发现, 在轻度缺氧缺血损伤的脑细胞内, HSP 70 基因既有转录, 又有表达; 在中度缺氧缺血损伤区域, 细胞内只有 HSP 70m RNA 的转录, 而没有 HSP 70 的表达; 在重度缺氧缺血损伤区域, 细胞内不

发生 HSP 70m RNA 的转录和表达。目前认为, HSP 70 可在一定程度上反映神经细胞的功能状态及其对缺氧缺血的耐受程度<sup>[11]</sup>。HI 后 24 h 时 HSP 70 阳性细胞明显减少, 与 MRS 结果相一致, 表明脑细胞脑缺氧缺血程度加重, 脑内蛋白质的生物合成再次受到抑制。

综合以上分析, MRS 可以比较准确地反映 HIE 的病理生理学演变过程, 结合 HSP 70 的表达, 在探讨 HIE 的治疗时间窗的存在及其意义上具有重要价值。本研究认为, 在原发性损伤之后, NAA 进行性增高, Lac 进行性下降, 直至 NAA 再次下降, Lac 再次升高, 即继发性能量衰竭出现之前的这一时期可认为是 HIE 发生发展过程中潜在的治疗时间窗。

#### 参考文献:

- [1] 程英, 刘国瑞, 黄映宏, 等. 新生猪缺氧缺血性脑病早期 DWI 影像表现的实验研究[M]. 中国临床医学影像杂志, 2004, 15(7): 541-544.
- [2] 刘国瑞, 李仰康, 郭岳霖, 等. 新生猪缺氧缺血脑伤模型制备的研究[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(3): 258-259.
- [3] 程英, 刘国瑞, 郑志超. 新生猪缺氧缺血性脑病的 HSP70 表达的实验研究[J]. 广东医学, 2004, 25(8): 1148-1149.
- [4] Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, et al. Neurobiology of Hypoxic-Ischemic Injury in the Developing Brain[J]. *Pediatr Res*, 2001, 49(9): 735-741.
- [5] Vigneron DB, Barkovich AJ, Noworolski SM, et al. Three-Dimensional Proton MR Spectroscopic Imaging of Premature and Term Neonates[J]. *AJNR*, 2001, 22(4): 424-433.
- [6] Evrard P. Pathophysiology of Perinatal Brain Damage[J]. *Dev Neurosci*, 2001, 23(3): 171-174.
- [7] Bhakoo KK, Craig TJ, Styles P. Developmental and Regional Distribution of Aspartoacylase in Rat Brain Tissue[J]. *J Neurochem*, 2001, 79(2): 211-220.
- [8] Bates TE, Strangward M, Keelan J, et al. Inhibition of N-acetylaspartate Production: Implications for <sup>1</sup>H MRS Studies in Vivo[J]. *Neuroreport*, 1996, 7(10): 1397-1400.
- [9] Feder ME, Hofmann GE. Heat-Shock Proteins, Molecular Chaperones, and the Stress Response: Evolutionary and Ecological Physiology[J]. *Annu Rev Physiol*, 1999, 61(3): 243-282.
- [10] Anne-Marie VV, Jongsma HW, Wevers RA, et al. <sup>1</sup>H-NMR Spectroscopy of Cerebrospinal Fluid of Fetal Sheep During Hypoxia-Induced Acidemia and Recovery[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(1): 56-63.
- [11] Mosser DD, Caron AW, Bourget L, et al. Role of the Human Heat Shock Protein hsp70 in Protection Against Stress-Induced Apoptosis[J]. *Mol and Cell Biol*, 1997, 9(8): 5317-5327.

(收稿日期: 2004-10-08 修回日期: 2005-01-26)