DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2021.04.006

·基础医学·

阿利吉仑通过抑制炎症和凋亡反应改善小鼠心肌缺血再灌注损伤

吴冰璇，黄淑芬，吴文超，黄小凤，詹 红
（中山大学附属第一医院急诊科，广东省广州市 510080）

[关键词] 阿利吉仑； 心肌缺血再灌注损伤； 炎性反应； 细胞凋亡

[摘 要] **目的** 通过建立小鼠心肌缺血再灌注损伤模型，探讨阿利吉仑对于改善心肌缺血再灌注损伤的药物效果及可能的作用机制。**方法** 将 C57 小鼠分为假手术组、模型组、低剂量组、高剂量组。假手术组和模型组给予等量生理盐水灌胃，低剂量组和高剂量组分别给予 25、50 μg/g 阿利吉仑灌胃。超声心动图检测各组小鼠心脏功能，ELISA 检测各组肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及白细胞介素-6(IL-6)水平。实时荧光定量 PCR 和蛋白免疫印迹实验检测凋亡通路相关因子的表达水平。**结果** 本实验成功建立小鼠心肌缺血再灌注损伤模型。与假手术组比较，其他 3 组小鼠的每搏输出量、心输出量、收缩期末左心室前壁厚度、收缩期末左心室后壁厚度、舒张期末左心室后壁厚度均显著降低($P<0.05$)。与模型组比较，低、高剂量组小鼠的左心室射血分数和左心室短轴缩短率明显升高($P<0.05$)，且随着阿利吉仑剂量的增加而呈浓度依赖性升高($P<0.05$)，但 TNF-α 和 IL-6 水平明显降低($P<0.05$)。与假手术组比较，模型组的 B 淋巴细胞 2 蛋白(Bcl-2)的 mRNA 和蛋白表达量均显著降低($P<0.05$)，而 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)的表达量明显增加($P<0.05$)。阿利吉仑能增加 Bcl-2 的表达量($P<0.05$)，而使 Bax 的表达量明显下降($P<0.05$)。**结论** 阿利吉仑可以通过抑制炎症反应、调控凋亡相关通路，改善小鼠心肌缺血再灌注损伤，促进其心功能的恢复。

[中图分类号] R542.22 [文献标识码] A

Aliskiren protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by inhibiting inflammatory and apoptotic responses

WU Bingxuan, HUANG Shufen, WU Wenchao, HUANG Xiaofeng, ZHAN Hong
(*Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong* 510080, *China*)

[**KEY WORDS**] Aliskiren; myocardial ischemia-reperfusion injury; inflammatory reaction; apoptosis

[**ABSTRACT**] **Aim** Through establishing a mouse model of myocardial ischemia-reperfusion injury to explore the effect of Aliskiren on myocardial ischemia-reperfusion injury and its possible mechanism. **Methods** C57 mice were divided into sham group, modle group, low-dose Aliskiren group and high-dose Aliskiren group. Sham group and modle group were treated with the same amount of saline, low-dose Aliskiren group and high-dose Aliskiren group were treated with Aliskiren of 25 μg/g and 50 μg/g respectively. The effects of Aliskiren on the cardiac function of each group were examined by echocardiography, and the levels of tumor necrosis factor-α(TNF-α) and interleukin-6(IL-6) in each group were detected by ELISA. qRT-PCR and Western blot were used to detect the expression of B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) and Bcl-2 associated X protein (Bax). **Results** A mouse model of myocardial ischemia-reperfusion injury was successfully established. Compared with sham group, the stroke volume, cardiac output, left ventricular anterior wall end-systolic dimension, left ventricular posterior wall end-systolic dimension and diastolic dimension of the other three group mice were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with modle group, the ejection fraction and fractional shortening of mice treated with low-dose or high-dose Aliskiren were significantly increased ($P<0.05$), and the increase is in a dose-dependent manner ($P<0.05$), while the levels of TNF-α and IL-6 were significantly decreased ($P<0.05$). Compared

[收稿日期] 2021-01-14 [修回日期] 2021-04-23
[基金项目] 广州市科技项目(201804010007)

[作者简介] 吴冰璇，硕士研究生，研究方向为心血管急危重症，E-mail 为 wubx26@mail2.sysu.edu.cn。通信作者詹红，硕士，教授，硕士研究生导师，研究方向为心血管急危重症，E-mail 为 zhanhong81@126.com。

with sham group, both mRNA and protein expression of Bcl-2 in modle group were significantly decreased ($P<0.05$), while Bax expression was distinctly increased ($P<0.05$). Aliskiren could increase the expression of Bcl-2 ($P<0.05$), while decrease the expression of Bax ($P<0.05$). **Conclusion** Aliskiren can improve myocardial ischemia-reperfusion injury and promote the recovery of cardiac function in mice by inhibiting inflammatory reaction and regulating apoptosis-related pathway.

急性心肌梗死是世界范围内导致心源性猝死和残疾的主要原因之一,溶栓治疗或经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)是临床广泛使用且最有效的治疗措施,能尽快恢复缺血区域血流,减少急性心肌缺血性损伤、缩小心肌梗死范围。在心肌缺血再灌注过程中可能因多种原因导致心肌再灌注损伤而进一步加剧缺血心肌细胞的死亡,诱发其他致死性损伤[1]。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)在调节心血管功能方面起着至关重要的作用,由肾脏分泌的肾素能够催化血管紧张素原转化为血管紧张素Ⅰ,是RAAS系统的主要限速步骤[2-3]。阿利吉仑,作为一种新型的非肽类口服肾素抑制剂,能够直接抑制血浆肾素活性及其对血管紧张素原的酶促作用,从源头上阻断RAAS系统。阿利吉仑能够抑制炎症,防止动脉粥样硬化病变的形成,并且能够改善心肌梗死后的心室重构[4],且能通过抑制氧化应激级联反应改善高血压大鼠的心肌缺血再灌注损伤[5]。本课题组前期研究发现,阿利吉仑可通过抑制线粒体介导的凋亡通路而改善损伤[6]。本文探讨小鼠心肌缺血再灌注损伤模型中,阿利吉仑是否通过调控相关凋亡因子及抑制缺血再灌注后的炎症反应,减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤,促进其心功能恢复。

1 材料和方法

1.1 主要试剂与仪器

阿利吉仑购买于APExBio公司;肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、ELISA试剂盒购自依科赛生物科技有限公司;PCR引物购自广州剪刀手公司;cDNA反转录试剂盒和qPCR试剂盒购于EZBioscience公司;BCA蛋白定量试剂盒购自赛默飞世尔科技有限公司;B淋巴细胞2蛋白(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein,Bax)一抗购于Cell Signaling Technology公司。主要仪器包括:高通量组织研磨仪(TissueLyser II,QIAGEN GmbH,德国)、酶标仪(Sunrise,TECAN,奥地利)、小动物呼吸机(HX-101E,成都泰盟公司)。

1.2 实验动物及分组

24只8~10周龄雄性SPF级C57BL/6J小鼠,体质量23~28 g,购于江苏集萃药康生物有限公司,许可证编号为SCXK(苏)2018-0008。将小鼠随机分为假手术组、模型组、低剂量组、高剂量组,每组6只。假手术组和模型组予等量0.9%生理盐水灌胃处理,低剂量组和高剂量组分别给予小鼠阿利吉仑25、50 μg/g灌胃处理,每日1次,连续给药7天。

1.3 心肌缺血再灌注损伤模型的建立

连续给药7天后,予模型组、低剂量组和高剂量组小鼠手术造模。经小鼠腹腔注射1%戊巴比妥钠溶液(50 μg/g),气管切开插管后连接呼吸机,设置参数:频率120次/min,呼吸比5∶4;潮气量1 mL。胸骨左旁斜行切口,于第4肋间暴露小鼠心脏;定位左心耳下方约2 mm处用7-0丝线结扎左前降支,缺血30 min后松开结扎线,恢复再灌注后以6-0丝线关闭胸腔。小鼠恢复自主呼吸后拔管,6-0丝线缝合气管,4-0丝线缝合皮肤,置于电热毯保温待苏醒。假手术组仅做开胸处理,不予结扎左前降支。24 h后采集左心室心肌组织样本做后续检测。

1.4 小鼠超声心动图

小鼠心肌缺血30 min,再灌注24 h后通过超声心动图系统(Visual Sonics Vevo 2100,VisualSonics,加拿大)评估心功能。小鼠吸入异氟醚麻醉(0.5%~1.0%),使用MX400D探头通过二维M模式在左心室长轴切面下追踪其平均连续5个心动周期,通过Vevo成像测量舒张期末左心室内径和收缩期末左心室内径,计算得到收缩期末左心室前壁厚度(left ventricular anterior wall end-systolic dimension,LVAWs)、收缩期末左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall end-systolic dimension,LVPWs)、舒张期末左心室前壁厚度(LVAW-diastolic dimension,LVAWd)、舒张期末左心室后壁厚度(LVPW-diastolic dimension,LVPWd)、每搏输出量、左心室射血分数、左心室短轴缩短率。

1.5 ELISA检测IL-6及TNF-α

使用高通量组织研磨仪制备10%左心室心肌组织匀浆,将样品和标准品加入孔中(100 μL/孔)

并封板,室温下孵育 90 min 后洗板;加入生物素化抗体孵育 60 min,洗板后加入酶结合物避光孵育 30 min;再次洗板并加入显色底物,避光孵育 15 min 终止反应,使用酶标仪检测 OD_{450} 值,计算得出样品的炎症因子浓度。

1.6　qRT-PCR 检测

使用 TRIZOL 法提取左心室部位心肌组织总 RNA:加入 1 mL TRIZOL 研磨至不见组织碎块。加入 200 μL 氯仿,震荡 15 s 后离心,4 ℃,10 000 g,15 min。将最上层水相转移至干净的 EP 管中,加入 500 μL 异丙醇,离心后的 RNA 沉淀经 75% 乙醇洗涤并干燥后,加入无 RNA 酶水重悬。按照 cDNA 反转录试剂盒说明书,42 ℃反应 15 min,95 ℃反应 15 s。使用实时荧光定量 PCR 系统(CFX96 Touch,BioRad,美国)扩增目的基因 cDNA,扩增引物序列为:Bax 上游引物 5′-TGCGTCCACCAAGAAGC-3′,Bax 下游引物 5′-CCACCCGGAAGA AGACC-3′;Bcl-2 上游引物 5′-ACAAGTGCCTGCTTTATGG-3′,Bcl-2 下游引物 5′-CTGCTCTGTTCCAAACCC-3′;GAPDH 上游引物 5′-GGATGCTGCCCTTACCC-3′,GAPDH 下游引物 5′-GTTCACACCGACCTTCACC-3′。扩增程序设置为解链 95 ℃反应 10 s,退火 60 ℃反应 30 s,循环 40 次;以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算基因的相对定量表达量。

1.7　Western blot 检测蛋白表达

使用 RIPA 裂解液提取心肌组织中的总蛋白后使用 BCA 法进行定量,蛋白质上样于 10% 预制的 SDS-PAGE 凝胶中进行电泳及转膜。5% BSA 溶液室温封闭 1 h,4 ℃孵育一抗 10 ~ 14 h,洗膜后室温下孵育二抗 1 h,使用化学发光仪(ChemiDoc XRS+,BioRad,美国)曝光得到蛋白条带,使用 Image J 系统分析条带灰度。

1.8　统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件统计分析。数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。方差分析(ANOVA)检测组间差异,Bonfferoni 法进行两两比较。$P<0.05$ 为差异有显著性。

2　结　果

2.1　成功建立小鼠心肌缺血再灌注损伤模型

模型建立过程中,结扎左前降支后肉眼可见左心室及心尖部心肌变白、心动变缓,体温下降,四肢及尾部循环末梢呈苍白略透明状;恢复再灌注后可见心肌及循环末梢血供重新充盈,心率增快且体温回升。小鼠术后自主呼吸恢复良好,活动受限但生命体征平稳,小鼠心肌缺血再灌注损伤模型成功建立。

2.2　各组超声心动图参数比较

与假手术组比较,其他组小鼠的每搏输出量、心输出量、LVAWs、LVPWs、LVPWd 均显著降低($P<0.05$);与假手术组比较,模型组的左心室射血分数和左心室短轴缩短率显著降低($P<0.05$);与模型组比较,低、高剂量组小鼠左心室射血分数和左心室短轴缩短率明显升高($P<0.05$),且随着剂量的增加而呈浓度依赖性升高($P<0.05$;表 1)。

表 1　各组小鼠心肌缺血再灌注 24 h 后超声心动图参数比较($n=6$)

指标	假手术组	模型组	低剂量组	高剂量组
心率/(次/min)	484.82±50.54	485.91±40.45	496.73±63.77	482.22±56.14
每搏输出量/μL	44.62±10.86	33.80±5.15[a]	29.89±5.01[a]	34.68±8.38[a]
心输出量/(mL/min)	21.75±6.20	16.43±2.83[a]	14.68±1.80[a]	16.43±2.90[a]
LVAWs/mm	1.82±0.16	1.20±0.21[a]	1.35±0.26[a]	1.39±0.26[a]
LVPWs/mm	1.66±0.26	1.03±0.19[a]	1.04±0.11[a]	1.00±0.19[a]
LVAWd/mm	1.26±0.19	0.93±0.17[a]	1.02±0.25	1.05±0.25
LVPWd/mm	1.09±0.22	0.84±0.20[a]	0.82±0.07[a]	0.78±0.08[a]
左心室射血分数/%	77.81±1.21	42.78±4.14[a]	51.14±1.69[b]	56.14±2.87[bc]
左心室短轴缩短率/%	45.65±1.33	20.87±2.3[a]	25.56±1.1[b]	25.81±1.94[bc]

注:a 为 $P<0.05$,与假手术组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较;c 为 $P<0.05$,与低剂量组比较。

2.3　阿利吉仑降低小鼠心肌缺血再灌注后炎症因子水平

ELISA 检测结果显示,与假手术组比较,其他 3 组小鼠心肌组织的 TNF-α 和 IL-6 水平显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,低剂量组、高剂量组 TNF-α 和 IL-6 水平明显降低($P<0.05$)。与低剂量

组比较,高剂量组 TNF-α 明显降低($P<0.05$;表 2)。

表 2 阿利吉仑对小鼠心肌缺血再灌注后炎症因子的影响($n=3$) 单位:ng/g

分组	TNF-α	IL-6
假手术组	14.91±0.28	23.39±6.42
模型组	43.66±5.13[a]	61.10±7.78[a]
低剂量组	31.95±2.58[ab]	49.92±2.72[ab]
高剂量组	23.01±1.95[abc]	37.68±9.19[ab]

注:a 为 $P<0.05$,与假手术组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较;c 为 $P<0.05$,与低剂量组比较。

2.4 阿利吉仑抑制小鼠心肌缺血再灌注后凋亡水平

与假手术组比较,模型组的抑凋亡基因 Bcl-2 的表达量显著降低($P<0.05$),而促凋亡基因 Bax 的表达量明显增加($P<0.05$)。使用阿利吉仑处理后,Bcl-2 的表达量有所上升($P<0.05$),Bax 则明显下降($P<0.05$;图 1)。蛋白免疫印迹实验与实时荧光定量 PCR 的结果一致(图 2)。

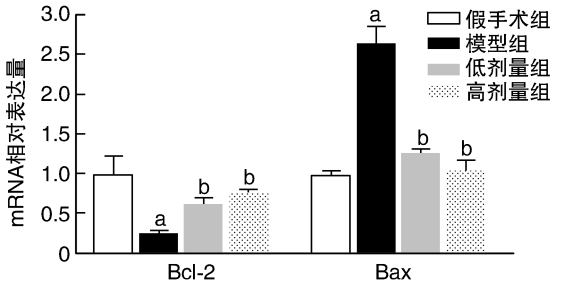


图 1 阿利吉仑对小鼠心肌缺血再灌注后心肌组织 Bcl-2、Bax mRNA 表达的影响($n=6$)

a 为 $P<0.05$,与假手术组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较。

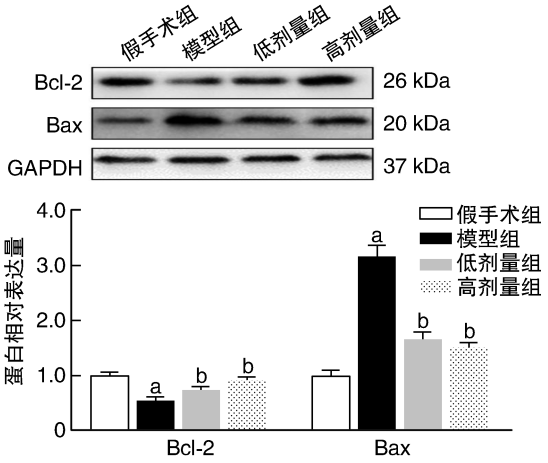


图 2 阿利吉仑对小鼠心肌缺血再灌注后心肌组织 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响($n=6$)

a 为 $P<0.05$,与假手术组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较。

3 讨 论

近年来研究表明,预防性使用具有心脏保护功能的药物能够极大程度地避免心肌缺血再灌注损伤,尽可能地缩小梗死面积、保留心肌活性及维持心脏功能[7-8]。阿利吉仑作为新一代肾素直接抑制剂,具有生物利用度高、肾素专一性高、半衰期长的优点。它与心脏、神经和肾脏保护作用有关,且其抗炎和抗动脉粥样硬化作用独立于其降血压活性[9]。Chen 等[10]研究证明,阿利吉仑能降低心肌梗死标记物水平、缩小梗死面积、显著改善心脏功能。这与本研究阿利吉仑能提高心肌缺血再灌注后左心室射血分数和左心室短轴缩短率的结果相一致,验证了阿利吉仑对缺血性心肌的保护功能。

本研究经过文献调研[10-12]之后设定了 25 μg/g 和 50 μg/g 两个给药剂量,结果显示高剂量组较低剂量组能进一步改善心脏收缩功能,降低炎性因子 TNF-α 分泌水平。而在一项为期 4 周的临床随机双盲研究中[13],对 236 名轻度至中度高血压患者进行了不同剂量(37.5、75、150、300 mg/天)的阿利吉仑与氯沙坦(100 mg/天)的比较。结果显示,阿利吉仑导致了明显的剂量依赖性血浆肾素活性降低以及日间动态收缩压下降,而 100 mg 氯沙坦对日间收缩压的影响与 75、150 和 300 mg 阿利吉仑无显著差异。结果提示阿利吉仑存在一个最佳的剂量范围,过高的剂量并不一定会带来更佳的药物效果,在不同病理生理过程中的药理机制与更精确的剂量范围还需进一步的基础研究与临床试验来确定。

心肌缺血再灌注损伤的病理生理机制错综复杂,主要包括氧化应激、细胞内钙离子超载、线粒体能量代谢障碍和细胞凋亡等相互作用的分子机制网络[14]。缺血再灌注过程中细胞内氢离子和钙离子的积累以及线粒体膜电位的破坏会导致自由基或活性氧类的形成。活性氧的积累除了激活氧化应激反应外,还直接损伤细胞的 DNA、蛋白质和脂质。这种非特异性损伤引发了细胞因子介导的级联反应,导致各类炎性因子的产生[15]。IL-6 减少一氧化氮的生成,加重血管内皮的损害[16],且高水平的可溶性 IL-6 受体可以预测 STEMI 患者未来的心血管事件和死亡率[17]。过度的 TNF-α 表达则会引起心肌收缩功能障碍、心肌细胞肥大、纤维化和死亡。本研究结果提示阿利吉仑可能是通过抑制炎性反应相关通路减少促炎细胞因子和趋化因子的分泌以维持心肌细胞的活性。

细胞凋亡是细胞程序化死亡的主要模式,在组

织内稳态的发展和维持中发挥着重要作用[18]。细胞凋亡可受 TNF-α、IL-6 等细胞因子的调控,Bcl-2 家族促凋亡蛋白(Bax)和抗凋亡蛋白(Bcl-2)之间的平衡决定了细胞在受到一定刺激或损伤后存活或发生凋亡的可能性。本研究结果显示,阿利吉仑能够明显上调小鼠心肌缺血再灌注后 Bcl-2 的水平,相应地下调 Bax 的表达,为阿利吉仑对心脏保护的作用机制提供了凋亡相关的研究靶点及更进一步的理论支持。

本研究尚存在一定的缺陷和不足。如实验中未能设置药物梯度质量浓度来探究最佳质量浓度,且只检测了心肌缺血再灌注 24 h 后急性期的左心室心肌组织样本,更长远预后的影响有待进一步研究。

实验结果证实了阿利吉仑在心肌缺血再灌注损伤中的保护作用,从减轻炎症反应、抑制凋亡通路两个方向进一步深入探讨分子机制建立了良好的基础,也为提高心肌活性,改善心脏功能,进而减少缺血性心脏疾病患者不良事件的发生提供了可能的研究靶点。

[参考文献]

[1] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target[J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 92-100.

[2] STRAUSS M H, HALL A S. The divergent cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on myocardial infarction and death[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2016, 58(5): 473-482.

[3] TE RIET L, VAN ESCH J H, ROKS A J, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations[J]. Circ Res, 2015, 116(6): 960-975.

[4] HIGASHIKUNI Y, TAKAOKA M, IWATA H, et al. Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice[J]. Hypertens Res, 2012, 35(1): 62-69.

[5] ZHANG W, HAN Y, MENG G, et al. Direct renin inhibition with aliskiren protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating nitric oxide synthase signaling in spontaneously hypertensive rats[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(1): e000606.

[6] 古钎林, 吴冰璇, 黄振华, 等. 阿利吉仑通过调控线粒体介导的凋亡通路改善心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(7): 559-565.

[7] LI J, ZHAO Y, ZHOU N, et al. Dexmedetomidine attenuates myocardial Ischemia-Reperfusion injury in diabetes mellitus by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. J Diabetes Res, 2019,2019: 7869318.

[8] YU C, CAI X, LIU X, et al. Betulin alleviates myocardial Ischemia-Reperfusion injury in rats via regulating the Siti1/NLRP3/NF-κB signaling pathway[J]. Inflammation, 2021. https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10753-020-01405-8. DOI: 10.1007/s10753-020-01405-8.

[9] ALSHAHRANI S. Aliskiren-A promising antioxidant agent beyond hypertension reduction[J]. Chem Biol Interact, 2020, 326: 109145.

[10] CHEN Y, MENG G, BAI W, et al. Aliskiren protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury via an endothelial nitric oxide synthase dependent manner[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2017, 44(2): 266-274.

[11] CHIANG M H, LIANG C J, LIU C W, et al. Aliskiren improves ischemia-and oxygen glucose deprivation-induced cardiac injury through activation of autophagy and AMP-activated protein kinase[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 819.

[12] RAMIREZ T, IYER R P, GHASEMI O, et al. Aliskiren and valsartan mediate left ventricular remodeling post-myocardial infarction in mice through MMP-9 effects[J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 72: 326-335.

[13] STANTON A, JENSEN C, NUSSBERGER J, et al. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren[J]. Hypertension, 2003, 42(6): 1137-1143.

[14] 刘丹勇, 夏正远, 韩荣辉, 等. 心肌缺血再灌注损伤机制研究的回顾与展望[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1013-1019.

[15] 王鹏飞, 乔海霞, 王瑞鹃, 等. 超敏 C 反应蛋白联合平均血小板体积在非 ST 段抬高性心肌梗死诊断中价值和意义[J]. 中南医学科学杂志, 2018(6): 597-599+624.

[16] HUNG M J, YC K, MAO C T, et al. Aliskiren attenuates the effects of interleukin-6 on endothelial nitric oxide synthase and caveolin-1 in human aortic endothelial cells[J]. Nitric Oxide, 2016, 61: 45-54.

[17] RITSCHEL V N, SELJEFLOT I, ARNESEN H, et al. Circulating levels of IL-6 receptor and gp130 and long-term clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(6): e003014.

[18] O'NEILL K L, HUANG K, ZHANG J, et al. Inactivation of prosurvival Bcl-2 proteins activates Bax/Bak through the outer mitochondrial membrane[J]. Genes Dev, 2016, 30(8): 973-988.

(此文编辑　蒋湘莲)