

阿托伐他汀通过调节 Bcl-2/Bax 蛋白表达延缓血管内皮细胞衰老

单海燕¹, 刘 姝¹, 白小涓¹, 陈香美²

(1. 中国医科大学第一附属医院老年心血管科, 辽宁省沈阳市 110001; 2. 中国人民解放军总院肾病中心, 北京市 100853)

[关键词] 血管衰老; Bcl-2; Bax; 阿托伐他汀

[摘要] **目的** 探讨阿托伐他汀对血管紧张素 II 诱导人脐静脉内皮细胞衰老中凋亡调控基因 Bcl-2、Bax 及 Bcl-2/Bax 蛋白表达的影响。**方法** 体外培养人脐静脉内皮细胞, 用血管紧张素 II (Ang II) 及阿托伐他汀干预, 分为对照组、血管紧张素 II 诱导组及阿托伐他汀组, 采用 β -半乳糖苷酶染色和流式细胞术鉴定细胞衰老, 并利用免疫细胞化学染色法、Western blot 法分析各组凋亡相关基因 Bcl-2、Bax 蛋白表达水平。**结果** 血管紧张素 II 诱导组存活的细胞数与对照组相比 $81.90\% \pm 0.04\%$; 约 80% 的细胞呈现 β -半乳糖苷酶活性阳性染色和流式细胞仪检测细胞周期停滞于 G_0/G_1 , 证实细胞衰老; 与血管紧张素 II 诱导组相比, 阿托伐他汀组 Bcl-2 蛋白表达水平明显增高 ($P < 0.05$), Bax 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$), Bcl-2/Bax 比值显著增加 ($P < 0.05$)。**结论** 血管紧张素 II 可诱导体外培养的人脐静脉内皮细胞老化, 从而复制细胞衰老。Bcl-2、Bax 蛋白表达的失衡可能是血管衰老的重要分子机制之一, 阿托伐他汀有一定的延缓血管衰老的作用。

[中图分类号] R339.38

[文献标识码] A

Atorvastatin Delay the Senescence of Vascular Endothelial Cell Induced by Angiotensin II Through Regulating the Expression of Bcl-2/Bax Protein

SHAN Hai-Yan¹, LIU Shu¹, BAI Xiao-Juan¹, and CHEN Xiang-Mei²

(1. Department of Gerontology Cardiology, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China;

2. Department of Nephrology, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China)

[KEY WORDS] Vascular Aging; Bcl-2; Bax; Atorvastatin

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effects of Atorvastatin on the senescence in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) induced by angiotensin II (Ang II) and to study its potential molecular mechanism. **Method** The HUVEC were cultured in vitro and divided into 3 groups, the control group, Ang II group (stimulated and intervened by Ang II 10^{-6} mol/L for 48 h), Atorvastatin group (10^{-3} mol/L Atorvastatin was added to cell 1 h before 10^{-6} mol/L Ang II). β -Gal stain and cell cycle analysis were used to identify cell aging status; and the expression of apoptosis-association genes Bcl-2 and Bax were detected by immunocytochemistry, and Western blot. **Results** Ang II stimulation enhanced the positive cell number of β -gal stained HUVEC, depressed cell proliferation. The Ang II group inhibited the expression of Bcl-2 protein and increased the expression of Bax protein compared with the Atorvastatin group markedly ($P < 0.05$), Bcl-2/Bax was decreased significantly ($P < 0.05$) in the Ang II group. The Atorvastatin group increased the expression of Bcl-2 protein and decreased the expression of Bax protein compared with the Ang II group evidently ($P < 0.05$), Bcl-2/Bax was increased significantly ($P < 0.05$) in the Atorvastatin group. **Conclusions** Atorvastatin probably delay the senescence of vascular endothelial cell induced by Ang II through regulating the expression of Bcl-2/Bax protein.

血管内皮细胞功能失调在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)过程中起着重要的作用, 是 As 形成过程中的起始步骤, 它在 As 形成之前就已经出现,

并参与 As 形成的全过程, 是 As 始动因素^[1], 血管内皮细胞进行性衰老是 As 的病理生理机制之一。研究衰老的内皮细胞功能改变的机制是研究血管衰

[收稿日期] 2011-06-23

[基金项目] 国家 973 重点基础研究发展规划基金资助项目(2007CB507405); 中华医学会临床医学科研专项资金-动脉粥样硬化研究资金资助(09010530208); 辽宁省科学技术研究项目(20091104); 沈阳市科学技术计划项目(F10-205-1-44)

[作者简介] 单海燕, 博士, 副教授, 主要从事冠心病与心血管衰老的研究, E-mail 为 shanhy024@163.com。白小涓, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病与心血管衰老的研究。陈香美, 教授, 博士研究生导师, 主要从事肾病及器官衰老机制的研究。

老的基础^[2]。目前人们普遍认为细胞凋亡对细胞衰老起主要作用并引起特征性形态改变及衰老性生长停滞,细胞衰老与细胞凋亡有密切联系^[3], Bcl-2、Bax 是典型的凋亡抑制基因和凋亡基因,细胞存亡及衰老决定于凋亡基因与凋亡抑制基因表达的孰多孰少^[4]。本研究以体外细胞复制衰老过程中凋亡相关基因 Bcl-2、Bax 的变化及阿托伐他汀对其的影响,为保护内皮细胞和防治血管衰老开辟新途径。

1 材料与方法

1.1 材料

RPMI1640 培养基、HEPES 和 L-谷氨酰胺(美国 Gibco 公司),人脐静脉内皮细胞株(Human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)由武汉大学特殊物种保存中心提供,兔抗人 Bcl-2、Bax 单克隆抗体非免疫血清、生物素二抗(Biotin Conjugated)及辣根酶标记的链酶亲和素(HRP-Streptavidin)试剂(Santa Cruz 公司),血管紧张素 II(Ang II)、Hoechst33258 和阿托伐他汀(Sigma 公司),Trizol(Gibco, BRL 公司)。流式细胞仪(BD FACS Aria),Biophotometer 分光光度计(Eppendorf);计算机及显微图像分析系统(Meta Morph/DD10/BX51);UVP 凝胶成像及分析系统(UVP 公司)。

1.2 人脐静脉内皮细胞培养、衰老模型建立及分组

将 HUVEC 贴壁生长于含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基中,在 5% CO₂、37℃ 和完全饱和湿度的培养箱中培养,2~3 天换液以维持良好生长状态。用 0.25% 胰蛋白酶进行消化、传代。内皮细胞呈多角形,单层铺路石状紧密排列。2% 台盼蓝染色判断细胞活性,活细胞数占细胞总数的 98% 以上用于实验。细胞长至亚融合后,无血清同步 6 h,加入 Ang II 终浓度为 10⁻⁶ mol/L,持续刺激 48 h,第 12 h、24 h 各补充 Ang II 一次即为 Ang II 诱导的 HUVEC 衰老模型。实验分组:对照组为不含 Ang II 上述培养液培养 48 h,Ang II 组为 Ang II 诱导的 HUVEC 衰老模型组,阿托伐他汀组为加入阿托伐他汀后 1 h 加入 Ang II,阿托伐他汀终浓度为 10⁻³ mol/L,第 12 h、24 h 各补充 Ang II 1 次,第 23 h 补充阿托伐他汀 1 次,持续刺激 48 h。

1.3 β-半乳糖苷酶(β-gal)染色

依据 Serrano 等和 Dimri 等提出经典衰老细胞的鉴定方法,用 PBS(pH 7.2)洗单层细胞 1 次,再以 PBS(pH 7.2)配置的 0.5% 戊二醛固定 5 min,然后用 PBS(pH 7.2,含 1 mmol/L 的 MgCl₂)洗 1 次;在新鲜

配置的 X-gal 染液(1 g/L X-gal 于 PBS,0.12 mmol/L K₃Fe[CN]₆,0.12 mmol/L K₄Fe[CN]₆,1 mmol/L MgCl₂,pH 6.0)中染色,37℃ 孵育 12~16 h。

1.4 流式细胞仪分析细胞周期

用 0.25% 胰蛋白酶消化细胞,约收集 1×10⁶ 个细胞,1 kr/min 离心,用 PBS 洗 2 次后悬浮于 500 μL PBS 中,充分吹散混匀,缓慢加入 5 mL 冷乙醇,4℃ 固定过夜。离心弃去乙醇,细胞用冷 PBS 洗 2 次后悬浮于 0.5 mL PBS 中。加入 500 μL 的碘化丙啶(propidium iodide,PI;终浓度 50 mg/L),4℃ 避光反应 30 min。流式分析(激发光波长 488 nm,发射光波长 570 nm),细胞流速不超过 60 个/min;数据用 BD 公司提供的 Moldifit2.0 分析。

1.5 Bcl-2、Bax 细胞免疫化学染色检测

将严格清洗、浸酸、消毒的洁净盖玻片放置于 6 孔培养板中,细胞接种于盖玻片上,分组干预后,PBS 洗细胞,采用 SP 法进行细胞免疫化学染色,DAB 显色,常规脱水、透明、封固。在 20×10 倍的光镜视野下,分别对相邻切片的 Bcl-2、Bax 染色阳性细胞进行统计,显微镜下胞浆或胞核有棕色颗粒者为阳性细胞,计数每个高倍视野中 100 个细胞中 Bcl-2、Bax 阳性细胞数,每张切片中采集 5 个视野,求出均值用 $\bar{x} \pm s$ 表示,得出阳性细胞百分率。将每个标本 Bcl-2 及 Bax 的百分率均值相比,得出 Bcl-2/Bax 值(BB 值)。所有数据均用专业软件 SPSS 13.0 进行统计,采用方差分析及 SNK 检验^[5]。

1.6 Western blot 检测 Bcl-2、Bax 蛋白水平

收集细胞,冷 PBS 洗 2 次,加入预冷细胞裂解液裂解细胞,超声破碎,提取物冰上孵育 30 min,4℃,12 kr/min 离心 10 min 后上清液至新试管中,再次离心一次,取上清分装,-20℃ 保存待用。考马斯亮兰法定蛋白样品浓度,每个样品上样量为 20 μL,常规蛋白电泳分离胶浓度为 12% (pH 8.8),浓缩胶浓度 4% (pH 6.8),抽提纯化的蛋白行 SDS-PAGE 电泳后转移至 PVDF 膜,5% 脱脂奶粉的 TBST 4℃ 封闭过夜,加入一抗(兔抗人 Bax、Bcl-2 抗体,1:100)室温摇床孵育 3 h,TBST 洗涤后,与二抗室温摇床孵育 0.5 h,常规洗膜化学发光试剂显色。AlphaImager 图象处理系统扫描测定感光区带平均积分吸光度。β-actin 为内对照,计算相对含量。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计处理,各项观察指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 衰老相关的 β-半乳糖苷酶活性

对照组细胞几乎不表达 β-gal; Ang II 诱导组 β-gal 阳性细胞数明显增加, 80% 细胞染色阳性, 表明 Ang II 诱导可导致 HUVEC 的衰老; 阿托伐他汀组 β-gal 阳性细胞数较 Ang II 诱导组降低 ($P < 0.05$; 表 1)。

2.2 细胞周期分析

流式细胞仪分析显示对照组 HUVE 的各期比例正常; Ang II 诱导组大部分 HUVEC 停滞于 G_0/G_1 期, S 期及 G_2/M 期趋于消失; 阿托伐他汀组 S 期及

G_2/M 期细胞明显增多 ($P < 0.05$; 表 1 和图 1)。

表 1. 各组 HUVEC 衰老指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1. Comparison of indices identifying cell aging status of HUVEC in each group

指 标	对照组	Ang II 诱导组	阿托伐他汀组
G_0/G_1 期 (%)	46.12 \pm 4.35	89.42 \pm 5.26 ^b	62.54 \pm 5.02 ^{ac}
G_2/M 期 (%)	14.68 \pm 1.56	2.12 \pm 0.46 ^b	9.36 \pm 2.06 ^{bd}
S 期 (%)	29.35 \pm 3.10	6.24 \pm 0.59 ^b	20.16 \pm 2.24 ^{bd}
β-gal 活性	0.16 \pm 0.02	82.18 \pm 6.78 ^b	56.48 \pm 5.52 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 Ang II 诱导组比较。

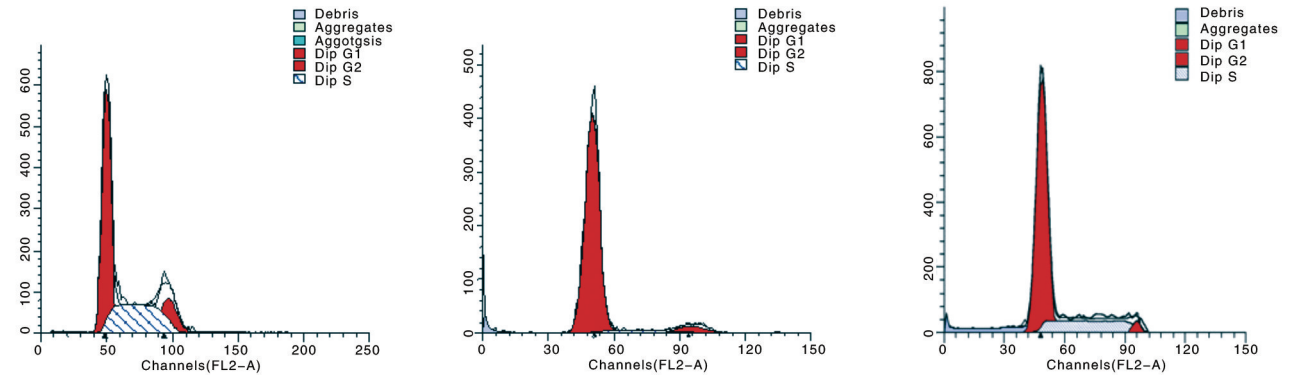


图 1. 各组 HUVEC 的细胞周期分析 左为对照组, 中为 Ang II 诱导组, 右为阿托伐他汀组。

Figure 1. Cell cycle analysis of HUVEC in each group

2.3 Bcl-2、Bax 细胞免疫化学染色表达

对照组 Bcl-2、Bax 表达均较低, Ang II 诱导组 Bcl-2 表达与对照组比较显著降低 ($P < 0.01$), Bax 表达与对照组比较显著增高 ($P < 0.01$); 而阿托伐他汀组 Bcl-2 表达与 Ang II 诱导组比较增高 ($P < 0.05$), Bax 与 Ang II 诱导组比较降低 ($P < 0.05$; 表 2 和图 2)。

2.4 Bcl-2、Bax 的蛋白表达

Western blot 显示, 与对照组相比, Ang II 诱导组 Bcl-2 蛋白表达下调 ($P < 0.01$), Bax 蛋白表达上调 ($P < 0.01$); 与 Ang II 诱导组比较, 阿托伐他汀组 Bcl-2 蛋白表达上调 ($P < 0.05$), Bax 蛋白表达下调 ($P < 0.01$; 图 3)。

表 2. 各组 HUVEC Bcl-2、Bax 细胞免疫化学染色表达及 Bcl-2/Bax 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2. Expression of Bcl-2、Bax protein in immunocytochemistry staining and Bcl-2/Bax of HUVEC in each group

分 组	Bcl-2 阳性率 (%)	Bax 阳性率 (%)	Bcl-2/Bax 比值
对照组	59.43 \pm 5.18	43.26 \pm 3.39	1.37
Ang II 诱导组	42.10 \pm 4.11 ^b	62.04 \pm 4.82 ^b	0.67
阿托伐他汀组	50.22 \pm 5.02 ^{ac}	58.40 \pm 4.64 ^{ac}	0.85

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 Ang II 诱导组比较。

3 讨 论

大量研究指出衰老是导致 As 的最主要独立危险因素, 可引起大动脉血管结构和功能改变, 如血管壁增厚, 弹性僵硬和内皮功能失调。而内皮细胞生物学改变是人类衰老和疾病的基础, 内皮细胞功能失调是血管衰老的主要特征之一。近年来, 细胞凋亡与衰老关系的研究也受到重视, 细胞凋亡与衰老过程中组织器官功能的退化, 衰老相关疾病的发生发展密切相关^[6]。随着年龄增长, 各组织器官衰老及功能退化^[7], 势必影响细胞凋亡基因表达, 使衰老动脉内皮细胞易发生凋亡可能是动脉衰老的重要

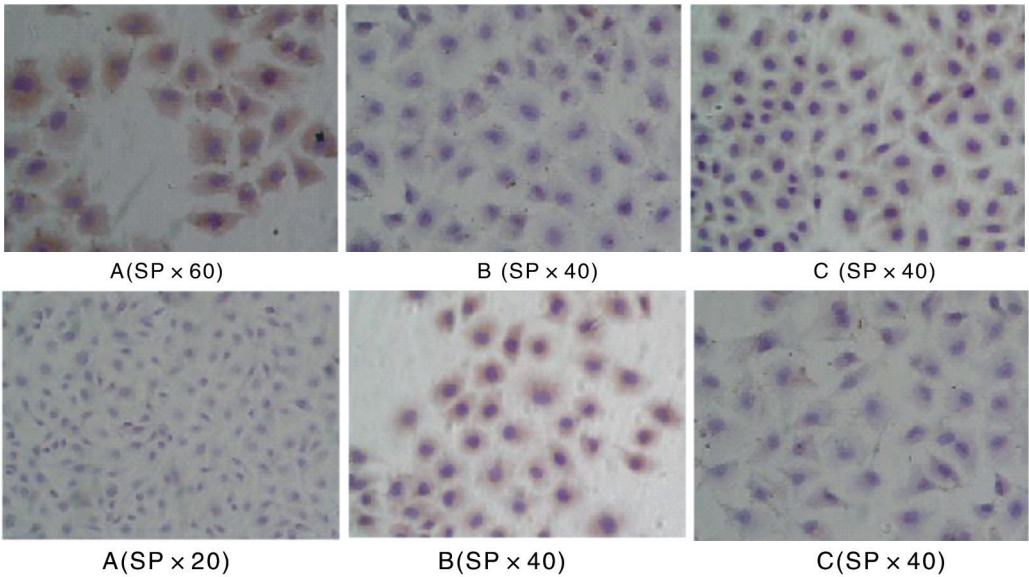


图 2. 各组 HUVEC Bcl-2(上图)和 Bax(下图)细胞免疫化学染色结果 A 为对照组,B 为 Ang II 诱导组,C 为阿托伐他汀组。
Figure 2. Bcl-2 and Bax expression of HUVEC by immunocytochemistry staining in each group

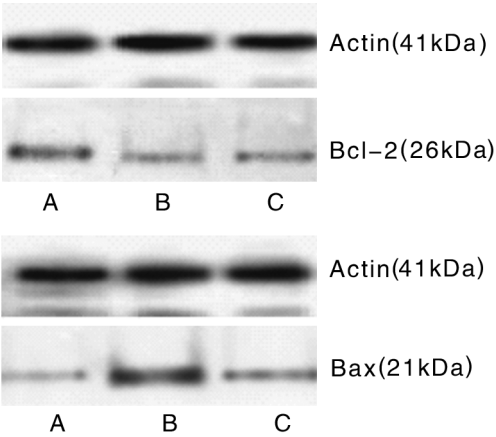


图 3. Western blot 检测各组 HUVEC Bcl-2、Bax 蛋白表达
A 为对照组,B 为 Ang II 诱导组,C 为阿托伐他汀组。
Figure 3. Western blotting analysis of Bcl-2 ,Bax protein expressions of HUVEC in each group

原因。本文用 Ang II 诱导血管内皮细胞衰老为模型,研究体外细胞复制衰老过程中凋亡相关基因 Bcl-2、Bax 的变化及阿托伐他汀对其的影响,旨在从分子及蛋白水平,阐明动脉衰老的机理,为防治 As 开辟新途径。

本研究首先观察到, Ang II 诱导下体外培养 HUVEC 的 β -半乳糖苷酶染色阳性细胞显著增加,细胞周期趋于停滞在 G_0/G_1 期,而 S 期及 G_2/M 期趋于消失,表明细胞分裂缓慢,细胞增殖能力逐渐消失,说明我们用 Ang II 诱导的方法已成功复制衰老的 HUVEC 模型,可用于细胞衰老机制的研究。而应用阿托伐他汀后, Ang II 诱导血管内皮细胞衰老

改变减轻,阿托伐他汀可能有一定的延缓血管衰老的作用。

近年来,国内关于细胞衰老的研究主要集中在细胞衰老与基因调控方面的研究,随着衰老及其相关领域的进一步发展,逐渐认识到细胞凋亡在衰老方面的重要性。过去对凋亡研究的注意力集中在细胞凋亡时 DNA 被酶切降解为寡核苷酸片段的现象上。目前,对凋亡研究的注意力集中在凋亡中一个更早的过程,即一系列细胞内具有关键作用的蛋白质参与过程,Bcl-2 和 Bax 涉及这一过程,在凋亡及其调控机制研究中,最主要的机制是 Bcl-2 家族成员的参与。Bcl-2 是细胞凋亡抑制基因,是目前发现的与凋亡关系密切的原癌基因,含 239 个氨基酸,编码 26 kDa 的胞浆膜蛋白。Bcl-2 是线粒体膜的膜结合蛋白,它是抑制凋亡的关键因子,参与细胞衰老。Borzillo 实验显示,将 Bcl-2 基因置入表达载体,转入细胞株中过度表达 Bcl-2 蛋白,结果发现 Bcl-2 转基因细胞株在各种逆境下的生存时间明显延长。O' Reilly 等^[8]用前 B 细胞及多种造血细胞均表明,Bcl-2 的过量表达能使这些细胞在除去生长因子后寿命延长。Bcl-2 具有抑制细胞凋亡、延长细胞生存期作用,因而被称之为长寿基因^[4,9],细胞存亡决定于凋亡基因及凋亡抑制基因的表达的孰多孰少。Bax 基因是 Bcl-2 家族的一员,其产物是一种与 Bcl-2 同源的相关蛋白,能够拮抗后者的生物学活性^[10]。Bax 的主要作用是加速细胞凋亡,并与 Bcl-2 一起调节细胞凋亡、衰老。Bax 不仅能和 Bcl-2 形成异源二聚体(Bcl-2-Bax, heterodimer)

抑制凋亡,而且其自身还能形成同源二聚体(Bax-Bax,homodimer)诱导凋亡。研究表明,Bcl-2 及 Bax 二者间的比例较绝对量对于组织细胞的影响更为重要,Bcl-2/Bax 比值是决定细胞成活与否的关键因素。本研究通过对凋亡相关基因 Bcl-2 和 Bax 进行检测发现,AngⅡ诱导 HUVEC 的 Bcl-2 表达下降,Bax 表达增高,Bcl-2/Bax 比值显著降低,可能使 Bax-Bax 同源二聚体升高,致使细胞凋亡和存活信息失调,从而导致内皮细胞衰老;而阿托伐他汀组 HUVEC 的 Bcl-2 表达增强,Bax 表达减少,Bcl-2/Bax 比值显著增多,这有可能是通过 Bcl-2-Bax 异源二聚体与 Bax-Bax 同源二聚体竞争 Bax 而实现的,因此 Bcl-2/Bax 的比值可能是调节 HUVEC 增殖与凋亡、衰老的关键,这与以往的研究是一致的^[11]。

他汀类药物是目前临床上治疗高胆固醇血症最有效的一类药物。长期应用他汀类药物能够降低血脂血症和冠心病患者的死亡率和心血管事件(心肌梗死、猝死和不稳定心绞痛)发生率。但大量的研究表明他汀类药物的许多药理作用与其降胆固醇效应无关,这些作用被称为“非降脂相关的心血管保护作用”^[12],主要包括抗氧化作用、改善血管内皮细胞功能、抗炎作用、抑制神经体液系统活性、提高动脉血管的顺应性。新近有研究显示,他汀类药物能够延缓血管内皮细胞衰老,这为他汀类药物的非降脂相关的心血管保护作用提供了一个新的研究方向^[12,13]。本研究表明,阿托伐他汀能够延缓 AngⅡ诱导的内皮细胞,上调 Bcl-2 蛋白表达,下调 Bax 蛋白表达。这提示他汀类药物可能通过延缓内皮细胞衰老发挥非降脂相关的心血管保护作用,其机制可能与他汀类药物能够抑制 AngⅡ对 Bcl-2 蛋白和 Bax 蛋白表达的诱导作用有关^[12,14]。

综上所述,AngⅡ可诱导体外培养的 HUVEC 衰老,Bcl-2、Bax 在 AngⅡ诱导 HUVEC 衰老过程中起着重要作用,阿托伐他汀可能通过调节 Bcl-2、Bax 及 Bcl-2/Bax 蛋白表达延缓 AngⅡ诱导的内皮细胞衰老,从而发挥非降脂相关的心血管保护作用,这为临床上应用他汀类药物治疗 As 提供了新的理论依据,但由于体外实验不能完全模拟血管内皮细胞衰老的体内环境,个体因素、神经体液水平等都将影响他汀类药物对 AngⅡ诱导的内皮细胞衰老的抑制作用^[12,15],因此,对内皮细胞衰老进行进一步深入研究将具有重大的临床意义。

[参考文献]

- [1] Cruz IR, Oliveira G, Taufer M, et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in Brazil's southern region: association with age[J]. Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003, 58(6): M851-856.
- [2] 李虹,白小涓,陈香美. 血管紧张素Ⅱ和 NADPH 氧化酶与血管衰老的相关性研究[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(4): 493-495.
- [3] 单海燕,白小涓,陈香美. 衰老大鼠动脉顺应性与凋亡相关指标变化及缬沙坦对其影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(9): 657-660.
- [4] 单海燕,刘姝,胡翠竹. 血管紧张素Ⅱ对血管内皮细胞凋亡及 p38 丝裂素活化蛋白激酶表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(1): 13-17.
- [5] Boda K, Kalman J, Janka Z. Application of repeated measurement ANOVA models using SAS and SPSS: examination of the effect of intravenous Lacate infusion in Alzheimer's disease [J]. Stud Health Technol Inform, 2002, 90(11): 437-438.
- [6] Lee HC, Wei YH. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging[J]. Exp Biol Med, 2007, 232: 592-606.
- [7] Guan QH, Pei DS, Xu TL, et al. Brain ischemia reperfusion-induced expression of DP5 and interaction with Bcl-2, thus freeing Bax from Bcl-2/Bax dimmers are mediated by c-Jun N-terminal kinase(JNK) pathway[J]. Neurosci Lett, 2006, 393(2): 226-236.
- [8] O'Reilly LA, Harris AW, Strasser A, et al. Bcl-2 trans-gene expression promotes survival and reduces proliferation of CD3-CD4-CD8 T cell progenitors[J]. Int Immunol, 1997, 9: 1 291-299.
- [9] Shan HY, Bai XJ, Chen XM. Apoptosis is involved in the senescence of endothelial cells induced by angiotensin[J]. Cell Biol Int, 2008, 32: 264-270.
- [10] Lope ZD, Lopez AH, Conde P, et al. Bcl-2 protects against oxidative stress while inducing premature senescence [J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40: 1 161-169.
- [11] Lee EK, Jung KJ, Choi J, et al. Molecular basis for age-related changes in ileum: involvement of Bax/caspase-dependent mitochondrial apoptotic signaling[J]. Exp Gerontol, 2010, 45(12): 970-976.
- [12] 赵海梅,杨彬,成蓓. 肿瘤坏死因子诱导内皮细胞衰老中单核细胞趋化蛋白-1 的表达机制及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(23): 3 549-551.
- [13] Guan QH, Pei DS, Xu TL, et al. Brain ischemia reperfusion-induced expression of DP5 and interaction with Bcl-2, thus freeing Bax from Bcl-2/Bax dimmers are mediated by c-Jun N-terminal kinase(JNK) pathway [J]. Neurosci Lett, 2006, 393(2): 226-236.
- [14] 单海燕,白小涓,陈香美. AngⅡ诱导血管内皮细胞衰老相关基因表达的研究[J]. 中国老年医学杂志, 2009, 29(2): 129-132.
- [15] Cho SY, Lee JH, Bae HD, et al. Transglutaminase 2 inhibits apoptosis induced by calcium-overload through down-regulation of Bax [J]. Exp Mol Med, 2010, 42(9): 639-650.

(此文编辑 李小玲)