

对他汀类药物反应不同者治疗前后血脂和胆固醇代谢标志物变化及其相关性

白娜¹, 张亮清², 朱利军³, 陈小平³, 王启辉⁴, 任洁¹

(1.山西医科大学附属山西大医院,2.山西省心血管病医院,

3.山西省太原市中心医院,山西省太原市 030000;4.北京市理化检测中心,北京市 100000)

[关键词] 阿托伐他汀; 血脂; 胆固醇代谢标志物; 相关性

[摘要] **目的** 探讨阿托伐他汀治疗前后冠心病高危人群血脂和胆固醇代谢标志物(胆固醇合成、吸收标志物)的变化,并分析其相关性。**方法** 分别测定 159 例冠心病高危人群在口服 20 mg 阿托伐他汀 4 周前后血脂及胆固醇合成标志物[角鲨烯/总胆固醇(TC)、链甾醇/TC、7-烯胆烷醇/TC]、吸收标志物(谷固醇/TC、豆固醇/TC、菜油固醇/TC)。根据阿托伐他汀治疗后低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,将入选者分为反应好者和反应差者两组。分析两组血脂和胆固醇代谢标志物的变化情况及相关性。**结果** 阿托伐他汀治疗后两组的血脂,除高密度脂蛋白胆固醇升高(反应好者 9.4%,反应差者 7.4%)外,其它几项均降低,反应好者 TC、LDL-C 下降幅度较反应差者更大(均 $P < 0.01$)。反应好者中,TC 降低幅度与角鲨烯/TC、谷固醇/TC 降低幅度呈正相关($r = 0.247, r = 0.205$, 均 $P < 0.05$),LDL-C 降低幅度与菜油固醇/TC 降低幅度呈正相关($r = 0.193, P < 0.05$);反应差者中,TC 降低幅度与豆固醇/TC 降低幅度呈负相关($r = -0.388, P < 0.01$),LDL-C 降低幅度与角鲨烯/TC、豆固醇/TC、谷固醇/TC 降低幅度呈负相关($r = -0.280, P < 0.05; r = -0.517, P < 0.01; r = -0.320, P < 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀治疗后,TC、LDL-C 的变化在反应好者中较反应差者中明显,胆固醇代谢标志物变化差异不大。反应好者中,TC、LDL-C 的下降幅度与胆固醇代谢标志物均呈正相关;而反应差者中则均呈负相关。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

Changes of Blood Lipid and Cholesterol Metabolism Markers and Their Correlation Before and After Treatment in Subjects with Different Responses to Statins

BAI Na¹, ZHANG Liang-Qing², ZHU Li-Jun³, CHEN Xiao-Ping³, WANG Qi-Hui⁴, and REN Jie¹

(1.The Affiliated Shanxi Dayi Hospital of Shanxi Medical University, 2.Cardiovascular Disease Hospital of Shanxi Province, 3.Central Hospital of Taiyuan, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 4.Beijing Physical and Chemical Analysis Centre, Beijing 100000, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Blood Lipid; Cholesterol Metabolism Marker; Correlation

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the changes of blood lipid and cholesterol metabolism markers (cholesterol synthesis and absorption markers) in high-risk subjects of coronary heart disease before and after atorvastatin treatment, and to analyze the correlation between them. **Methods** 159 high-risk subjects of coronary heart disease were enrolled, and 20 mg atorvastatin per day was taken for four weeks. Blood lipids and cholesterol synthesis markers squalene/cholesterol (TC), desmosterol/TC, lathosterol/TC) and cholesterol absorption markers (sitosterol/TC, stigmasterol/TC, campesterol/TC) were determined respectively before and after treatment. According to the low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level after atorvastatin treatment, the selected subjects were divided into two groups: good response group and poor response group. The changes of blood lipid and cholesterol metabolism markers and their correlation were analyzed in the two groups. **Results** After atorvastatin treatment, blood lipids were reduced in two groups, in addition to

[收稿日期] 2015-11-13

[修回日期] 2015-12-27

[基金项目] 山西省科技攻关项目(20120313018-5)

[作者简介] 白娜,在读硕士研究生,研究方向为冠心病和血脂代谢,E-mail 为 baina0114@126.com。张亮清,硕士,主任医师,研究方向为高血压、冠心病、心律失常,E-mail 为 zlg8083828@163.com。通讯作者任洁,博士,副主任医师,研究方向为高血压、冠心病和血脂代谢、心律失常,E-mail 为 renjie1011@163.com。

high density lipoprotein cholesterol increasing (9.4% in good response group, 7.4% in poor response group). TC, LDLC decreased significantly in good response group compared with the poor response group ($P<0.01$). In good response group, the decrease of TC was positively correlated with the decrease of squalene/TC and sitosterol/TC ($r=0.247$, $r=0.205$, $P<0.05$), and the decrease of LDLC was positively correlated with the decrease of campesterol/TC ($r=0.193$, $P<0.05$).

In poor response group, the decrease of TC was negatively correlated with the decrease of stigmasterol/TC ($r=-0.388$, $P<0.01$), and the decrease of LDLC was negatively correlated with the decrease of squalene/TC, stigmasterol/TC and sitosterol/TC ($r=-0.280$, $P<0.05$; $r=-0.517$, $P<0.01$; $r=-0.320$, $P<0.05$). **Conclusions** After atorvastatin treatment, the changes of TC and LDLC in good response group are more obvious than those in poor response group, but the changes of cholesterol metabolism markers are not significant. In good response group, the decrease of TC and LDLC are positively correlated with cholesterol metabolism markers, whereas negative correlation is found in poor response group.

体内胆固醇水平由肝脏合成和肠道吸收共同调节。目前胆固醇合成和吸收水平分别以血清胆固醇前体(角鲨烯、链甾醇和7-烯胆烷醇)和植物固醇(谷固醇、菜油固醇、豆固醇)与总胆固醇(total cholesterol, TC)的比值来评价,将其分别作为胆固醇合成和吸收的标志物^[1-2]。他汀类药物是胆固醇合成早期过程中限速酶,即三羟三甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR)的抑制剂,它可竞争性抑制该酶的活性,同时上调细胞表面低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)受体,加速血浆LDLC的分解代谢,因此能显著降低血浆LDLC的水平。

LDLC的降低减慢动脉粥样硬化的进展,进而减少其临床事件的发生。然而,在临床上部分患者他汀类药物治疗后血脂下降并不明显,大约50%的患者在常规剂量他汀类药物治疗后LDLC不达标^[3],这部分人群即为反应差者。国内有关不同人群他汀类药物治疗后胆固醇代谢标志物变化的研究并不多见。本研究测定了159例中国汉族冠心病高危人群(106例反应好者和53例反应差者)阿托伐他汀治疗前后胆固醇吸收、合成标志物,旨在了解反应好者和反应差者阿托伐他汀治疗前后血脂及胆固醇代谢标志物的变化及其相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

按照2007年《中国成人血脂异常防治指南》^[4]的标准,收集需要他汀类药物干预的冠心病高危人群159例。入选标准:(1)年龄20~70岁,汉族;(2)近2周内未服用调脂药物;(3)体质指数20~30 kg/

m²;(4)且符合以下4条中的任一条:①LDLC≥4.91 mmol/L;②高血压且LDLC≥4.1 mmol/L;③≥3个危险因素,危险因素包括以下5项:年龄,男≥45岁,女≥55岁;吸烟;低高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)血症,即HDLC<1.04 mmol/L;肥胖(体质指数≥28 kg/m²);缺血性心血管病家族史(一级男性亲属发病时<55岁,一级女性亲属发病时<65岁)且LDLC≥4.1 mmol/L;④冠心病、缺血性脑卒中、糖尿病且LDLC≥2.6 mmol/L。排除标准:4周内曾服用降脂药物;影响血脂代谢的肝肾及内分泌疾病;急性心血管疾病(急性心肌梗死、心源性休克等);孕妇及哺乳期妇女。

1.2 研究方法

在心内科病房和门诊连续收集符合入选条件的病例,填写问卷,测定一般项目,并采集空腹12 h后外周静脉血,常规测定TC、LDLC、HDLC、甘油三酯(triglyceride, TG)、血糖等指标;另抽取空腹静脉血3 mL,在3 h内离心并取上清,立即冻存于-80℃冰箱。次日开始予入选者阿托伐他汀20 mg,每晚顿服,4周后再次测定上述指标。冻存标本集中送北京市理化检测中心,用气相色谱-氢火焰离子化检测法测定角鲨烯、链甾醇、7-烯胆烷醇、菜油固醇、豆固醇和谷固醇。

根据阿托伐他汀治疗后LDLC水平将入选者分为反应好者(治疗后LDLC≤2.6 mmol/L)和反应差者(治疗后LDLC>2.6 mmol/L)两组。

1.3 统计学处理

数据处理及分析采用SPSS 19.0软件包。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各变量在性别间及在反应好者和反应差者间的差异用两独立样本 t 检验;计数资料用 χ^2 检验;阿托伐他汀治疗前后血脂和标志物变化的相关性用Spearman秩相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象的一般临床特征和胆固醇代谢标志物水平

本研究入选人数共 159 例,其中反应好者 106 例,反应差者 53 例。平均年龄 56.5±9.0 岁,两组之间 TC、LDLC 存在统计学差异($P<0.01$),对胆固醇合成、吸收标志物进行比较,吸收标志物中的豆固醇/总胆固醇在两组之间有统计学差异($P<0.05$),其余均无差别(表 1)。

表 1. 研究对象的一般临床特征和胆固醇代谢标志物水平
Table 1. General clinical features and cholesterol metabolism markers levels of the study subjects

项 目	反应好者 (<i>n</i> = 106)	反应差者 (<i>n</i> = 53)	合计 (<i>n</i> = 159)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	56.7±9.2	56.1±8.7	56.5±9.0	0.682
吸烟(例)	20(18.9%)	10(18.9%)	30(18.9%)	0.591
饮酒(例)	8(7.5%)	6(11.3%)	14(8.8%)	0.304
高血压病(例)	52(49.1%)	25(47.2%)	77(48.4%)	0.478
糖尿病(例)	79(74.5%)	29(54.7%)	108(67.9%)	0.100
体质指数(kg/m ²)	25.50±2.96	25.43±3.04	25.46±3.00	0.913
TC(mmol/L)	5.62±0.82	6.12±1.13	5.79±0.96	0.005
TG(mmol/L)	2.15±1.17	2.28±1.18	2.19±1.20	0.490
HDLc(mmol/L)	1.43±0.30	1.48±0.35	1.45±0.30	0.353
LDLC(mmol/L)	3.39±0.53	3.80±0.78	3.23±0.65	0.001
角鲨烯/TC	96.5±99.7	87.4±99.3	93.5±7.9	0.585
链甾醇/TC	248.5±202.9	229.2±181.0	242.0±15.5	0.559
7-烯胆烷醇/TC	280.6±180.2	273.3±174.5	278.2±14.1	0.810
菜油固醇/TC	120.7±84.1	116.8±79.6	119.4±6.5	0.779
豆固醇/TC	172.0±118.5	129.8±129.6	158.0±9.8	0.042
谷固醇/TC	186.6±72.1	168.5±55.8	180.5±5.4	0.110

表中 6 种胆固醇代谢标志物单位为 10²×mmol/mol(胆固醇)。

2.2 反应好者与反应差者治疗前后血脂和胆固醇代谢标志物及其百分比的变化

阿托伐他汀治疗后,除 HDLC 升高外,其他血脂指标均降低。在反应好者和反应差者的比较中,只有 LDLC 和 TC 的变化及其百分比有统计学差异;反应好者治疗后 TC 下降 32.6%,LDLC 下降 43.9%;反应差者治疗后 TC 仅下降 13.1%,LDLC 下降 15.5%。可见,反应好者 TC、LDLC 的下降幅度明显高于反应差者(均 $P=0.000$;表 2)。

阿托伐他汀治疗后,胆固醇代谢标志物中除角鲨烯/TC 升高外,其余均降低。角鲨烯/TC 在反应好者中升高 54.1%,其幅度不及反应差者(58.5%),但无统计学差异。链甾醇/TC、7-烯胆烷醇/TC、菜油固醇/TC、豆固醇/TC 和谷固醇/TC 降

低幅度在反应好者和反应差者中均无统计学差异(均 $P>0.05$;表 3)。

表 2. 反应好者与反应差者治疗前后血脂变化的比较
Table 2. Comparison of blood lipid changes before and after treatment in two groups

项 目	反应好者 (<i>n</i> = 106)	反应差者 (<i>n</i> = 53)	<i>P</i> 值
△TC	1.89±0.79	0.93±1.20	0.000
△TC%	32.6±11.3	13.1±16.0	0.000
△TG	0.60±1.10	0.41±0.96	0.274
△TG%	18.0±38.6	9.7±36.9	0.198
△HDLc	-0.15±0.20	-0.14±0.27	0.671
△HDLc%	-9.4±16.0	-7.4±14.7	0.452
△LDLC	1.52±0.55	0.69±0.86	0.001
△LDLC%	43.9±12.4	15.5±18.1	0.000

△:阿托伐他汀治疗前后的变化值;△%:阿托伐他汀治疗前后变化值/治疗前值的百分比值。

表 3. 反应好者与反应差者治疗前后胆固醇代谢标志物变化的比较
Table 3. Comparison of changes of cholesterol metabolism markers before and after treatment in two groups

项 目	反应好者 (<i>n</i> = 106)	反应差者 (<i>n</i> = 53)	<i>P</i> 值
△角鲨烯/TC	-36.5±351.7	-85.1±685.5	0.555
△角鲨烯/TC%	-54.1±202.4	-58.5±302.4	0.734
△链甾醇/TC	184.5±241.4	177.8±199.8	0.862
△链甾醇/TC%	19.6±176.6	39.2±103.9	0.458
△7-烯胆烷醇/TC	190.7±198.9	152.7±207.1	0.264
△7-烯胆烷醇/TC%	4.2±263.1	13.8±216.4	0.820
△菜油固醇/TC	33.1±82.1	29.6±81.5	0.796
△菜油固醇/TC%	7.1±143.2	3.0±93.4	0.852
△豆固醇/TC	128.5±124.9	106.6±132.5	0.310
△豆固醇/TC%	67.5±46.1	57.4±86.9	0.340
△谷固醇/TC	68.5±87.5	62.3±76.5	0.821
△谷固醇/TC%	35.2±38.1	37.5±35.3	0.710

△:阿托伐他汀治疗前后的变化值;△%:阿托伐他汀治疗前后变化值/治疗前值的百分比值。

2.3 反应好者与反应差者治疗前后血脂变化和胆固醇代谢标志物变化的相关性

在反应好者中,△TC 与 △角鲨烯/TC、△谷固

醇/TC 呈正相关($r=0.247, r=0.205$, 均 $P<0.05$), Δ LDLC 与 Δ 菜油固醇/TC 呈正相关($r=0.193, P<0.05$);反应差者中, Δ TC 与 Δ 豆固醇/TC 呈负相关($r=-0.388, P<0.01$), Δ LDLC 与 Δ 角鲨烯/TC、 Δ 豆固醇/TC、 Δ 谷固醇/TC 呈负相关($r=-0.280, P<0.05; r=-0.517, P<0.01; r=-0.320, P<0.05$; 表 4)。

表 4. 反应好者与反应差者治疗前后血脂变化与胆固醇代谢标志物变化的相关性(r 值)
Table 4. Correlation between blood lipid changes and cholesterol metabolism markers changes before and after treatment in two groups (r value)

项 目	Δ 角鲨烯/TC	Δ 链甾醇/TC	Δ 7-烯胆烷醇/TC	Δ 菜油固醇/TC	Δ 豆固醇/TC	Δ 谷固醇/TC
反应好者						
Δ TC	0.247 ^a	0.158	0.117	0.088	0.142	0.205 ^a
Δ TG	0.199 ^a	0.060	0.013	-0.033	0.190	0.114
Δ HDL	-0.158	-0.063	-0.186	-0.066	0.010	-0.171
Δ LDLC	0.032	0.096	0.154	0.193 ^a	0.107	0.140
反应差者						
Δ TC	-0.204	-0.069	0.187	0.130	-0.388 ^b	-0.218
Δ TG	-0.119	-0.021	0.285 ^a	0.135	-0.151	0.096
Δ HDL	-0.076	-0.067	-0.044	-0.108	-0.023	-0.071
Δ LDLC	-0.280 ^a	-0.035	0.175	0.130	-0.517 ^b	-0.320 ^a

Δ :阿托伐他汀治疗前后的变化值。a 为 $P<0.05$,b 为 $P<0.01$ 。

3 讨 论

本研究将 159 例中国汉族冠心病高危人群分为反应好者(治疗后 $LDLC \leq 2.6$ mmol/L)和反应差者(治疗后 $LDLC > 2.6$ mmol/L),探讨两组人群在阿托伐他汀治疗前后血脂和胆固醇代谢标志物的变化及二者之间的关系。

本研究发现:阿托伐他汀治疗后 $LDLC$ 、 TC 水平在反应好者和反应差者中均下降,但其降低幅度在反应好者中明显高于反应差者。胆固醇代谢标志物中除合成标志物中的角鲨烯/TC 升高外,其余均降低,且 6 种标志物的变化在反应好者和反应差者中无明显差异;这与部分国外研究结果不一致。Miettinen 等^[5-7]的研究显示,他汀类药物治疗可降低 7-烯胆烷醇和链甾醇与 TC 的比值(合成标志物浓度),同时也增加谷固醇和菜油固醇与 TC 的比值(吸收标志物浓度)。在我们的研究中,阿托伐他汀治疗后合成标志物中角鲨烯反常的升高,可能是由于阿托伐他汀抑制鲨烯向羊毛甾醇的进一步转化(这种转化可引起随后胆固醇前体的下降),从而使血清中角鲨烯堆积^[6]。本研究中阿托伐他汀治疗后吸收标志物也有所降低,这与上述的研究结果^[5-7]相反。但 Miettinen 等^[6]的研究亦显示胆固醇吸收标志物在他汀类药物治疗开始之后(TC 、 $LDLC$

快速下降的阶段)立即下降,然而在短期下降之后,它们随着胆固醇合成抑制程度和治疗时间的增加成比例的升高。在著名的 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 研究中,植物固醇与 TC 比值(吸收标志物浓度)也是在他汀类药物治疗 6 周时才开始升高。在短期研究中,他汀类药物会降低植物固醇浓度及其与 TC 的比值^[5-6],这可能与胆固醇的胆汁排泄和肠内吸收之间的平衡变化^[7]及他汀类药物降低吸收标志物之转运蛋白水平^[1]有关。在长期他汀类药物治疗中,血清植物固醇及其与 TC 比值是增加的^[5-7]。故本研究中阿托伐他汀治疗后吸收标志物降低,可能与服药时间短有关。

通过对反应好者与反应差者阿托伐他汀治疗前后血脂变化和胆固醇代谢标志物变化的相关性分析,可以看出,在反应好者中, TC 、 $LDLC$ 变化与胆固醇合成和吸收标志物呈正相关,然而在反应差者中, TC 、 $LDLC$ 变化与胆固醇合成和吸收标志物呈负相关。Miettinen 等^[8]的另一项研究显示,血清 TC 下降与胆固醇合成标志物下降呈正相关,但这种关系只存在于反应差者中。一项阿托伐他汀和辛伐他汀疗效对比的研究显示,在阿托伐他汀组血清 TC 的变化与胆固醇吸收标志物呈负相关,与合成标志物呈正相关,而辛伐他汀组未发现相关性^[6]。

由此可见,他汀类药物治疗前后胆固醇代谢标

志物的变化及其与血脂变化的相关性存在分歧,可能与他汀类药物种类、研究人群种族、样本数量及指标的测定方法等有关,或许他汀类药物降脂疗效除了受胆固醇合成和吸收状况的影响外,还受其他许多因素的影响,因此,在大样本人群中进行进一步探讨具有非常重要的意义。

参考文献

- [1] Nissinen MJ, Miettinen TE, Gylling H, et al. Applicability of non-cholesterol sterols in predicting response in cholesterol metabolism to simvastatin and fluvastatin treatment among hypercholesterolemic men [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(5): 308-316.
- [2] Wu WF, Wang QH, Zhang T, et al. Gas chromatography analysis of serum cholesterol synthesis and absorption markers used to predict the efficacy of simvastatin in patients with coronary heart disease [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(12): 993-998.
- [3] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program and Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and A-

- merican Heart Association [J]. *Circulation*, 2004, 110(2): 227-229.
- [4] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-419.
- [5] Miettinen TA, Strandberg TE, Gylling H. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients: relation to basal serum cholesterol [J]. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(5): 1 340-346.
- [6] Miettinen TA, Gylling H, Lindholm N, et al. Serum non-cholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins [J]. *J Lab Clin Med*, 2003, 141(2): 131-137.
- [7] Miettinen TA, Gylling H. Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose statin treatment [J]. *Eur J Clin Med*, 2003, 33(11): 976-982.
- [8] Miettinen TA, Gylling H. Ineffective decrease of serum cholesterol by simvastatin in a subgroup of hypercholesterolemic coronary patients [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 164(1): 147-152.

(此文编辑 曾学清)

(上接第 264 页)

- [3] Swaminathan B, Goikuria H, Vega R, et al. Autophagic marker MAP1LC3B expression levels are associated with carotid atherosclerosis symptomatology [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): 115-126.
- [4] 郭强, 韦强, 边心超, 等. 细胞自噬和缺血性脑卒中 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(4): 886-888.
- [5] 孙李晴, 张智博. 细胞自噬与缺血性脑血管病 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(2): 137-138.
- [6] 乔赵娜, 黄传江, 韩玉亮, 等. 细胞自噬在缺血性脑血管病中的作用研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(16): 4 093-095.
- [7] 吴小兵, 孙建华, 陈玮, 等. 炎症指标和颈动脉斑块稳定性与缺血性脑血管病的相关性研究 [J]. *心脑血管病防治*, 2010, 10(2): 125-127.
- [8] 佟丽媛, 王田蔚, 方乐, 等. 缺血性脑血管病与颈部血管动脉硬化斑块的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(9): 2 137-138.
- [9] 方乐, 王田蔚, 佟丽媛, 等. 颈动脉粥样斑块与缺血性脑血管病的相关性 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(6): 528-530.

- [10] Wang J, Hou J, Lin C, et al. Shuangshen Ningxin capsule, a traditional Chinese medicinal preparation, alleviates myocardial ischemia through autophagy regulation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 58(12): 60-71.
- [11] Peng W, DU T, Zhang Z, et al. Knockdown of autophagy-related gene LC3 enhances the sensitivity of HepG2 cells to epirubicin [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1 271-276.
- [12] Sun YP, Liu JP. Blockade of emodin on amyloid- β 25-35-induced neurotoxicity in A β PP/PS1 mice and PC12 cells through activation of the class III phosphatidylinositol 3-kinase/Beclin-1/B-cell lymphoma 2 pathway [J]. *Planta Med*, 2015, 81(2): 108-115.
- [13] Qi Z, Dong W, Shi W, et al. Bcl-2 phosphorylation triggers autophagy switch and reduces mitochondrial damage in limb remote ischemic conditioned rats after ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(3): 198-206.

(此文编辑 许雪梅)