·论著·

GRP75和VDAC1在海洛因致心律失常中的作用

管雅玲[1],苏丽萍[2],刘丽[2],季敏[2],庄梦婕[3],朱森森[3],蒲红伟[4,5]
(1. 新疆第二医学院细胞生物学与遗传学教研室,新疆 克拉玛依 834000;2. 新疆医科大学第一附属医院病理科,乌鲁木齐 830054;3. 新疆医科大学基础医学院病理学教研室,乌鲁木齐 830017;4. 新疆医科大学法医学重点实验室,乌鲁木齐 830054;5. 新疆医科大学第一附属医院学科建设科,乌鲁木齐 830054)

摘要 目的 探讨葡萄糖调节蛋白75(GRP75)和电压依赖性阴离子通道1(VDAC1)在海洛因致心律失常中的作用。**方法** 基于本课题组前期获得的海洛因干预原代心肌细胞转录组数据和基因表达数据库(GEO)下载的GSE31821数据集,利用R语言筛选出共同的差异表达基因(DEGs),对DEGs进行富集分析。利用STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,使用Cytoscape软件筛选关键基因。利用HDOCK软件对关键基因进行分子对接预测,进行体内实验验证。将60只SD大鼠随机分为对照组、模型组、模型+7 d组、模型+14 d组、模型+21 d组,每组12只。构建海洛因成瘾大鼠模型,通过免疫组织化学染色、实时定量PCR检测心肌组织中差异基因的表达水平。**结果** 筛选出51个DEGs,主要富集在横纹肌细胞发育、肌节、肌动蛋白结合过程等功能以及心律失常性右心室心肌病、钙信号通路、凋亡等方面。结合PPI和Cytoscape的结果,筛选出*GRP75*、*VDAC1*这2个关键基因。分子对接结果显示,GRP75与VDAC1存在相互作用关系,相互作用力强,能够形成稳定结构。免疫组织化学染色和实时定量PCR结果显示,与对照组相比,模型组大鼠GRP75、VDAC1表达水平显著升高($P<0.05$),且随着海洛因干预时间的延长,GRP75、VDAC1的表达呈时间依赖性方式显著升高($P<0.05$)。**结论** GRP75和VDAC1可能参与海洛因致心律失常的过程。

关键词 海洛因;心律失常;葡萄糖调节蛋白75;电压依赖性阴离子通道1
中图分类号 R54.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)08-0720-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250728.1714.018
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2025.08.009

Role of GRP75 and VDAC1 in heroin-induced arrhythmia

GUAN Yaling[1], SU Liping[2], LIU Li[2], JI Min[2], ZHUANG Mengjie[3], ZHU Sensen[3], PU Hongwei[4,5]
(1. Department of Cell Biology and Genetics, Xinjiang Second Medical College, Karamay 834000, China; 2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 3. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China; 4. Key Laboratory of Forensic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 5. Department of Discipline Construction, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

Abstract Objective To investigate the roles of glucose-regulated protein 75 (GRP75) and voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1) in heroin-induced arrhythmia. **Methods** Based on transcriptomic data from primary myocardial cells treated with heroin and the GSE31821 dataset from the Gene Expression Omnibus (GEO), differentially expressed genes (DEGs) were identified using R software. Enrichment analysis of DEGs was performed. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed using STRING database, and key genes were selected using Cytoscape. Molecular docking of key genes was performed using HDOCK, followed by in vivo validation. A total of 60 SD rats were randomly divided into control, model, model + 7 d, model + 14 d, and model + 21 d groups. A rat model of heroin addiction was established, and the expression levels of DEGs in myocardial tissue were assessed using immunohistochemical staining and quantitative real-time PCR. **Results** A total of 51 DEGs primarily enriched in muscle cell development, myofibrils, actin binding, arrhythmic right ventricular cardiomyopathy, calcium signaling, and apoptosis pathways were identified. Based on the PPI and Cytoscape analyses, *GRP75* and *VDAC1* were identified as key genes. Molecular docking indicated a strong interaction between GRP75 and VDAC1, which form a stable complex. The results of immunohistochemical staining and qRT-PCR showed that the expression levels of GRP75 and VDAC1 were significantly increased in the model group compared to those in the control group ($P<0.05$), and their expression increased ($P<0.05$) with the intervention period of heroin in a time-dependent manner. **Conclusion** GRP75 and VDAC1 may contribute to heroin-induced arrhythmogenesis.

Keywords heroin; arrhythmia; glucose-regulated protein 75; voltage-dependent anion channel 1

基金项目:国家自然科学基金(82160055);新疆维吾尔自治区研究生科研创新项目(XJ2023G192)
作者简介:管雅玲(1995-),女,助教,硕士.
通信作者:蒲红伟,E-mail:576250630@qq.com
收稿日期:2024-09-18
网络出版时间:2025-07-29 11:22:13

阿片类药物成瘾是一个全球性问题[1]。海洛因（二乙酰吗啡）是一种高度成瘾的阿片类药物，对人体各个组织和器官有不同程度的影响，最严重的不良反应是呼吸抑制和胃肠道抑制[2]。研究[3]发现，海洛因可引起大鼠心电图参数异常，表现出各种类型的心律失常。还有研究[4]发现，海洛因可引起心肌自发搏动频率的变化。但目前海洛因致心律失常的具体机制尚不明确，有待进一步研究。

葡萄糖调节蛋白75（glucose-regulated protein 75，GRP75）是热休克蛋白70伴侣家族的成员，参与细胞增殖和信号传导等多个过程，在癌症、心血管疾病和神经退行性变性疾病中发挥关键作用[5]。电压依赖性阴离子通道1（voltage-dependent anion channel 1，VDAC1）是线粒体外膜的一种孔道蛋白，参与新陈代谢、细胞凋亡和Ca^{2+}转运、信号转导等细胞过程[6]。GRP75通过胞质部分将1，4，5-三磷酸肌醇受体和VDAC1相互连接，在心房重塑、心肌细胞凋亡和心肌纤维化的过程中起关键作用[7]。研究[8]发现，VDAC1和GRP75蛋白上调与心肌肥厚进展相关，但其在海洛因致心律失常中的作用仍不清楚。本研究基于生物信息学分析结果，初步探讨海洛因致心律失常的作用靶点和机制，为海洛因致心律失常患者的临床治疗提供科学依据。

1　材料与方法

1.1　主要试剂和仪器

海洛因，由新疆维吾尔自治区公安厅禁毒总队提供。GRP75抗体，购自美国CST公司；VDAC1、β-actin抗体，购自美国abcam公司；Total RNA Kit Ⅰ试剂盒，购自北京诺博莱德科技有限公司；引物均由生工生物工程（上海）股份有限公司合成；CFX96实时定量PCR仪，购自美国Bio-Rad公司；BX43荧光显微镜，购自日本OLYMPUS公司；研磨仪，购自武汉塞维尔生物科技有限公司。

1.2　生物信息学分析

1.2.1　数据来源：本研究使用的基因表达数据来自本课题组前期获得的转录组学数据集以及基因表达数据库（Gene Expression Omnibus，GEO）获得的基因表达数据集GSE31821。转录组学数据集包括3例海洛因干预细胞样本和3例正常细胞样本。GSE31821芯片分析基于GPL570平台，包括2例对照者样本和4例心房颤动患者样本。

1.2.2　差异表达基因（differential expressed genes，DEGs）筛选：利用R语言对转录组数据和GSE31821的数据进行处理，筛选条件设定为$P < 0.05$和$|\log_2 FC| > 0.75$，筛选获得DEGs。通过韦恩图筛选2个数据集中上调和下调的DEGs。

1.2.3　功能富集分析：通过基因本体（gene ontology，GO）对所有DEGs进行分子功能、生物过程和细胞成分的富集分析及相关绘图；应用京都基因和基因组数据库（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）对DEGs进行通路富集分析，筛选GO和KEGG富集分析排名靠前的通路。

1.2.4　构建蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络并筛选关键基因：为了进一步评估DEGs的交互作用和功能，使用在线工具STRING（https://string-db.org/）评估其功能关联并构建PPI网络。将筛选出的DEGs上传至STRING中，构建PPI网络，导出结果，利用Cytoscape工具对结果进行可视化，选择CytoHubba插件中7种最合适分类方法（MCC、MNC、EPC、EcCentricity、Closeness、Degree、Radiality），获取排名前9位的关键基因，取交集，获得关键基因。

1.2.5　分子对接分析：访问UniProt网站（https://www.uniprot.org/），搜索关键蛋白质名称或ID，记录蛋白质的UniProt ID。使用UniProt提供的链接，链接到同源建模服务器，预测蛋白质的三维结构。访问HDOCK程序，输入对接蛋白质结构文件，输出对接结果。根据HDOCK的结合能和PyMOL的可视化结果，分析蛋白质间的相互作用。在PyMOL中生成高质量的图像和视图。

1.3　动物实验

1.3.1　实验动物：60只成年雄性SD大鼠，体重200~220 g，购自新疆医科大学实验动物中心。动物生产许可证号：SYXK（新）2018-000。动物使用许可证号：SYXK（新）2018-0003。大鼠饲养于SPF级环境中，可自由进食饮水。本研究获得新疆医科大学附属第一医院伦理委员会审批（审批号：20200320-145）。

1.3.2　动物分组和海洛因成瘾模型的建立：将60只SD大鼠随机分为5组，分别为对照组、模型组、模型+7 d组、模型+14 d组、模型+21 d组，每组12只。参照本课题组前期研究[4]建立海洛因成瘾大鼠模型，首次海

洛因剂量为5 mg/kg，每日于10时和19时皮下注射，以后逐日递增剂量，每日递增2 mg/kg，持续注射20 d。模型+7 d组、模型+14 d组、模型+21 d组在模型组基础上继续递增剂量（每日递增2 mg/kg），分别递增7、14、21 d。对照组大鼠皮下注射等量生理盐水，持续注射20 d。

1.3.3　免疫组织化学染色检测GRP75和VDAC1的表达：所有大鼠腹腔注射3%戊巴比妥钠麻醉后，颈椎脱臼法处死，取心脏组织固定，进行免疫组织化学染色。取心肌组织切片，常规脱蜡和EDTA修复后，滴加GRP75、VDAC1一抗（37 ℃，1 h），PBS充分洗涤，滴加通用型二抗（37 ℃，15 min），PBS充分洗涤，DAB显色，苏木素染色，中心树胶封片，显微镜下观察，棕黄色或棕色细胞为阳性细胞，分析阳性信号的平均光密度（average optical density，AOD），平均AOD值=累积AOD值/视野面积，反映了蛋白表达水平。

1.3.4　实时定量PCR检测心肌组织中*GRP75*和*VDAC1* mRNA表达：将小块心肌组织剪碎放至平底研磨管中，放入研磨仪中研磨3次，45 s/次。用TRIzol 提取组织总RNA，上机测$OD_{260\ nm}/OD_{280\ nm}$比值>1.8时进行逆转录反应合成cDNA。引物序列：*GRP75*，正向5'-GCGTCAGAAGCAATCAAG-3'，反向5'-TCATCATATCGTCGTCCAAT-3'；*VDAC1*，正向5'-TCACCCAGGTTCTCCAAA-3'，反向5'-AGAAACGGGATCTGAGGC-3'；*β-actin*，正向5'-CCACACCCGCCACCAGTTCG-3'，反向5'-CTAGGGCGGCCCACGATGGA-3'。按PCR试剂盒说明书进行操作，以*β-actin*作为内参，用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算*GRP75*和*VDAC1* mRNA的相对表达量。

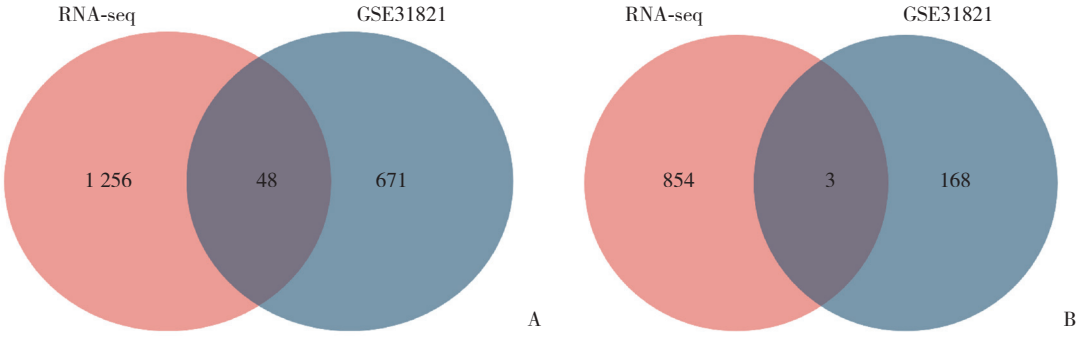
1.4　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料先进行正态性检验。符合正态分布的数据用$\bar{x} \pm s$表示，采用单因素方差分析进行比较，方差齐的数据多组间两两比较采用LSD法，方差不齐的数据多组间两两比较采用Dunnett法；不符合正态分布的数据用$M(P_{25}\sim P_{75})$表示，采用Kruskal-Wallis秩和检验进行比较。$P<0.05$为差异有统计意义。

2　结果

2.1　DEGs筛选

按照1.2.2中的筛选条件，对本课题组前期获得的海洛因干预和未干预的原代心肌细胞的测序结果进行筛选，共筛选出2 161个DEGs，包括1 304个上调DEGs和857个下调DEGs；对GSE31821 数据集中对照者和心房颤动患者的测序结果进行筛选，得到 890个DEGs，包括719个上调DEGs和171个下调DEGs。利用韦恩图得到2个数据集中共有的DEGs，共51个，包括48个上调DEGs和3个下调DEGs。见图1。



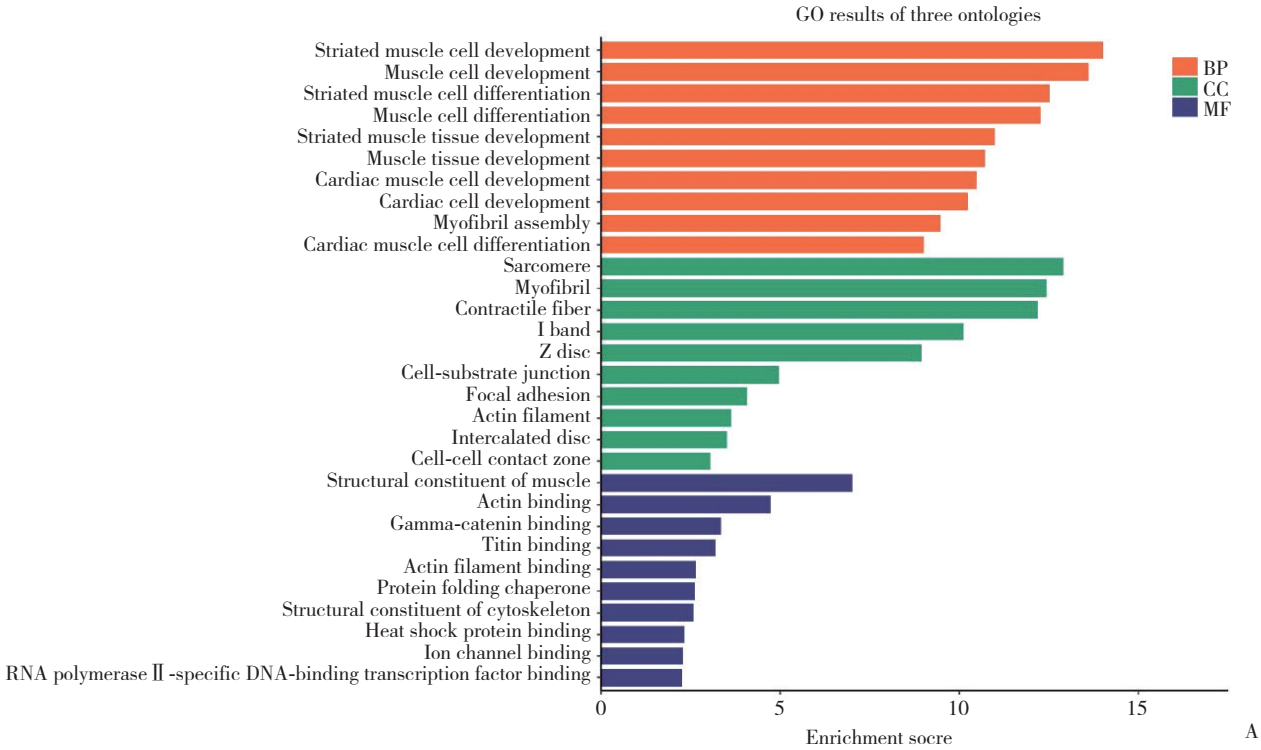
A，upregulated DEGs；B，downregulated DEGs.

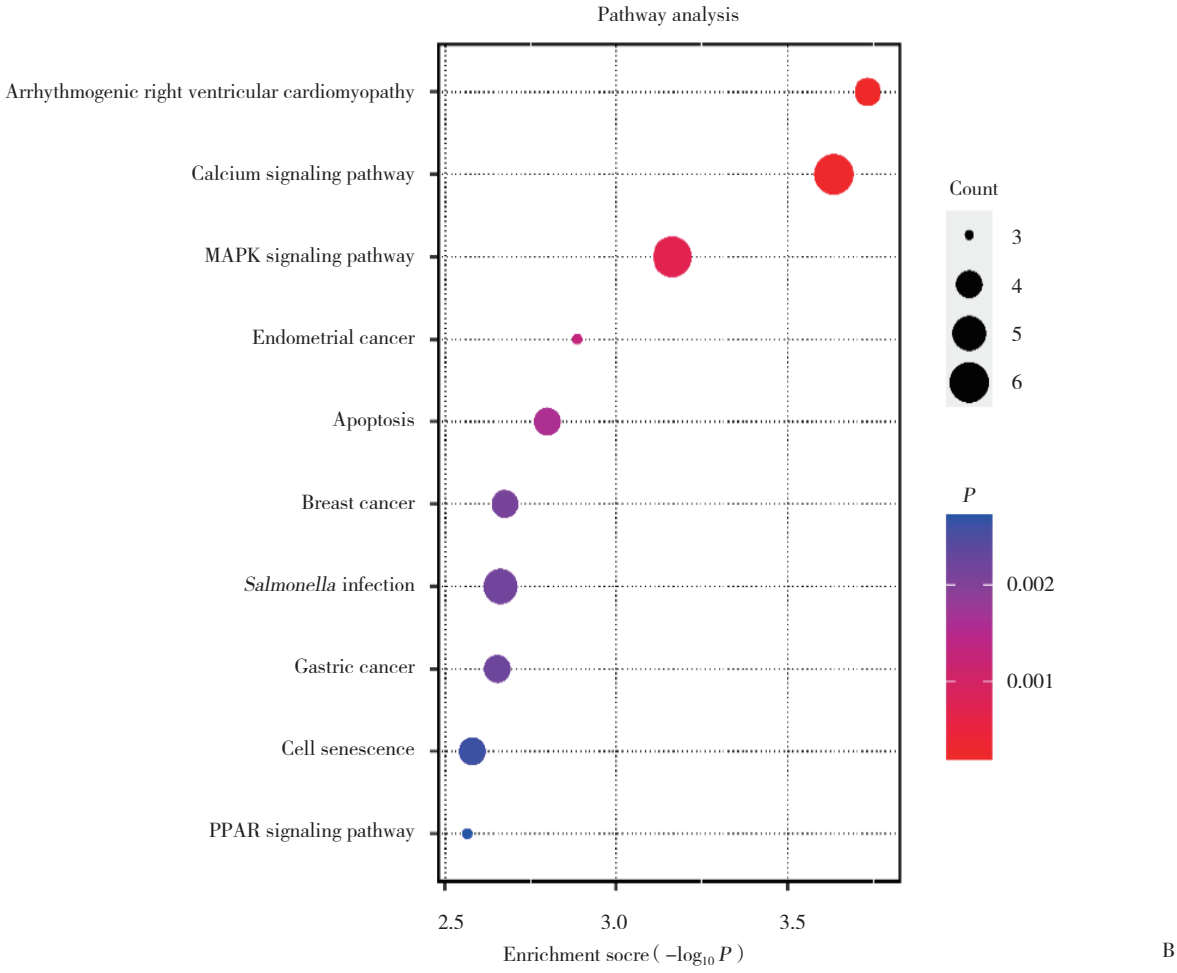
图1　利用韦恩图筛选不同数据集中共有的DEGs

Fig.1　Venn diagram showing common DEGs across datasets

2.2　基因功能和通路富集分析

为了进一步阐明51个DEGs的潜在作用，对DEGs进行GO和KEGG分析。GO分析结果表明，DEGs在横纹肌细胞发育、心肌细胞发育、肌节、肌动蛋白结合等方面明显富集，见图2A。KEGG 通路分析结果显示，DEGs在心律失常性右心室心肌病、钙信号通路、MAPK信号通路、细胞凋亡等信号通路显著富集，见图2B。





A, GO analysis; B, KEGG analysis.

图2　GO和KEGG分析结果

Fig.2　GO and KEGG enrichment analysis of DEGs

2.3　PPI网络构建和关键基因筛选

利用STRING数据库对51个共有DEGs构建PPI。运用Cytoscape软件中Cytohubba插件的MCC、MNC、EPC、EcCentricity、Closeness、Degree和Radiality 7种算法进行筛选。筛选PPI中相互作用排名前9位的DEGs作为关键基因，见表1。随后对7种算法得到的排名前9位的基因取交集，绘制韦恩图，得到2个关键基因，分别为*GRP75*和*VDAC1*。

表1　CytoHubba 7种算法得到的排名前9位的关键基因

Tab.1　Top nine key genes identified using seven algorithms from CytoHubba

Rank	MCC	MNC	EPC	EcCentricity	Closeness	Degree	Radiality
1	*VDAC1*	*VDAC1*	*VDAC1*	*VDAC1*	*VDAC1*	*VDAC1*	*VDAC1*
2	*GRP75*	*GRP75*	*DSG2*	*HSPB1*	*GRP75*	*ITPR1*	*FABP4*
3	*NRAP*	*NRAP*	*NRAP*	*ITPR1*	*NRAP*	*GRP75*	*GRP75*
4	*MYO18B*	*MYO18B*	*MYO18B*	*FGF1*	*CASQ1*	*NRAP*	*PPIF*
5	*CASQ1*	*CASQ1*	*CASQ1*	*PDK4*	*ACTN2*	*CASQ1*	*CASQ1*
6	*ACTN2*	*ACTN2*	*ACTN2*	*GRP75*	*FLNC*	*ACTN2*	*ACTN2*
7	*FLNC*	*FLNC*	*FLNC*	*DNAJB5*	*TUBA4A*	*MYL2*	*TUBA4A*
8	*MYL2*	*MYL2*	*MYL2*	*PPIF*	*MYL2*	*ACTA1*	*MYL2*
9	*ACTA1*	*ACTA1*	*ACTA1*	*TUBA4A*	*ACTA1*	*FLNC*	*ACTA1*

2.4　蛋白与蛋白的分子对接预测GRP75和VDAC1相互作用构象

分子对接结果显示，GRP75蛋白与VDAC1蛋白的结合口袋表现出较高的契合度，能在自然条件下结合，对接结果良好，两者具有强烈的结合活性，对接打分为−275.08 kcal/mol。GRP75蛋白中的氨基酸Asn114、Tyr331与VDAC1蛋白中的氨基酸Tyr153、Ser167、Tyr118产生氢键，相互作用。提示GRP75蛋白具有与 VDAC1蛋白形成更多相互作用的潜力。见图3。

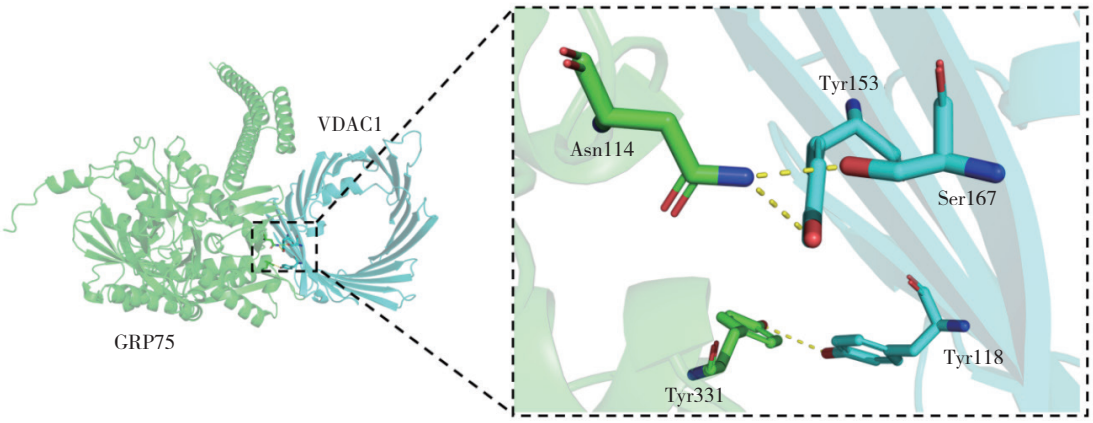


图3　GRP75和VDAC1的分子对接结果

Fig.3　Molecular docking results of GRP75 and VDAC1

2.5　各组大鼠心肌组织中GRP75和VDAC1蛋白表达水平的比较

与对照组比较，模型组、模型+7 d组、模型+14 d组、模型+21 d组大鼠心肌组织中GRP75和VDAC1蛋白表达水平升高（$P<0.05$），见图4、表2。

2.6　各组大鼠心肌组织中*GRP75*和*VDAC1* mRNA表达水平的比较

实时定量PCR结果显示，与对照组相比，模型组大鼠心脏组织中*GRP75*和*VDAC1* mRNA表达水平升高，且随着海洛因干预时间延长，*GRP75*和*VDAC1* mRNA表达水平呈时间依赖性升高（$P<0.05$），见表2。

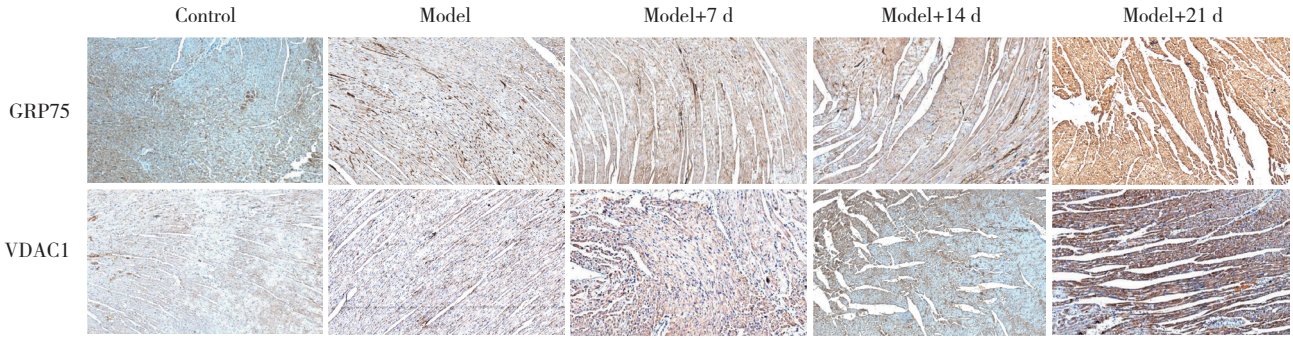


图4　各组大鼠心肌组织GRP75和VDAC1免疫组织化学染色　×100

Fig.4　Immunohistochemical staining of GRP75 and VDAC1 in myocardial tissues of rats in each group　×100

表2　各组大鼠心肌组织中GRP75和VDAC1蛋白和mRNA相对表达水平比较

Tab.2　Comparison of relative expression levels of GRP75 and VDAC1 protein and mRNA in myocardial tissues of rats in each group

Item	Control (n = 12)	Model (n = 12)	Model+7 d (n = 12)	Model+14 d (n = 12)	Model+21 d (n = 12)
GRP75					
Protein	0.073 ± 0.022	0.136 ± 0.010[1)]	0.178 ± 0.011[1)]	0.271 ± 0.014[1),2),3)]	0.448 ± 0.041[1),2),3),4)]
mRNA	1.000 ± 0.000	3.369 ± 0.069[1)]	4.214 ± 0.242	5.208 ± 0.377[2)]	6.067 ± 0.772[2),3)]
VDAC1					
Protein	0.077 ± 0.010	0.130 ± 0.010[1)]	0.174 ± 0.011[1)]	0.271 ± 0.014[1),2),3)]	0.382 ± 0.030[1),2),3),4)]
mRNA	1.000 ± 0.000	2.267 ± 0.283[1)]	4.078 ± 0.269[2)]	6.110 ± 0.412[2),3)]	7.945 ± 0.839[2),3),4)]

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group; 3) $P < 0.05$ vs. model + 7 d group; 4) $P < 0.05$ vs. model + 14 d group.

3　讨论

近年来，滥用海洛因导致心血管损害的机制已成为研究热点。研究[9]发现，海洛因致心肌损伤假说包括横纹肌萎缩、缺氧、酸中毒、肌肉坏死和过敏反应释放血管收缩物质等，但具体的作用机制尚不清楚。通过生物信息学方法探究海洛因致心律失常过程中的关键基因，并通过体内实验验证，能够为临床上寻找新的抗心律失常治疗策略提供思路。

本研究通过生物信息学分析，最终获得2个关键DEGs：*GRP75*和*VDAC1*。GRP75广泛存在于从原核到真核生物来源的多种细胞中，主要位于线粒体，具有分子伴侣活性[5]。越来越多的证据表明，GRP75可调节脂多糖诱导的促炎症反应，参与细胞应激反应、细胞内运输、抗原呈递、分化等多种细胞过程，与肿瘤的发生和发展密切相关[10]。ZHANG等[11]发现，GRP75通过影响线粒体相关内质网膜的关键蛋白，减少心肌细胞糖酵解和心肌缺血缺氧损伤，从而保护线粒体钙稳态。近年的研究[12]发现，当沉默小鼠心房心肌细胞中*GRP75*表达和条件性敲除糖尿病小鼠模型中*GRP75*表达时，可减轻糖尿病小鼠心房中线粒体氧化应激和钙超载水平。这证明了GRP75蛋白可作为多种疾病中的药物靶点的潜力。

VDAC1是一种多功能通道蛋白，在维持线粒体稳态和炎症相关免疫反应中发挥关键作用[6]。有研究[13]提出，VDAC1与心脏异常的发病机制有关，在心脏缺血再灌注的情况下，VDAC1表达和磷酸化上调会加重心肌细胞的损伤。研究[14]报道，H9C2心肌细胞中的氧化应激损伤会增加VDAC1表达水平及其寡聚化。此外，在肾动脉结扎诱发心脏肥大的大鼠模型中，VDAC1表达水平显著上调。这些研究提示，VDAC1可能是一个潜在的诊断和防治心血管疾病的靶点。

既往研究[7]发现，GRP75可能与VDAC1相互作用。本课题组前期研究[4]发现，海洛因可使成瘾SD大鼠心电图发生异常改变。在此基础上，本研究通过生物信息学分析和动物实验，发现GRP75、VDAC1在海洛因成瘾大鼠模型组中高表达，这与纪晓迪等[15]的研究结果一致。同时本研究还发现，与

对照组相比较，模型组、模型+7 d组、模型+14 d组、模型+21 d组大鼠的心肌组织中GRP75、VDAC1蛋白表达显著升高。以上结果提示，GRP75和VDAC1 参与了海洛因致心律失常的过程。

本研究有局限性。仅采用动物实验验证，难免出现分析偏差，今后需进一步采用细胞模型验证；未针对GRP75和VDAC1介导海洛因致心律失常病理过程中可能的分子机制进行功能验证，后续将通过进一步的体内外实验对GRP75 和 VDAC1的功能进行深入研究。

综上所述，本研究通过生物信息学分析和动物实验发现，*GRP75*和*VDAC1*基因在海洛因致心律失常过程中表达上调，提示GRP75和VDAC1可能是海洛因致心律失常的潜在生物学标志物，这为海洛因致心律失常患者的治疗和预防提供了理论依据。

参考文献：

[1] GOS A，STEINER J，TRÜBNER K，et al. Inverse pattern of GABAergic system impairment in the external versus internal globus pallidus in male heroin addicts [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci，2024，274 (2)：445-452. DOI：10.1007/s00406-023-01656-0.

[2] KIYATKIN EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs：morphine，oxycodone，heroin，and fentanyl [J]. Neuropharmacology，2019，151：219-226. DOI：10.1016/j.neuropharm.2019.02.008.

[3] YILDIRIM E，SELCUK M，SAYLIK F，et al. Effect of heroin on electrocardiographic parameters [J]. Arq Bras Cardiol，2020，115 (6)：1135-1141. DOI：10.36660/abc.20190296.

[4] JI M，SU L，LIU L，et al. CaMKⅡ regulates the proteins TPM1 and MYOM2 and promotes diacetylmorphine-induced abnormal cardiac rhythms [J]. Sci Rep，2023，13 (1)：5827. DOI：10.1038/s41598-023-32941-6.

[5] LEONARD A，SU PY，YULE DI，et al. Critical role of mortalin/GRP75 in endothelial cell dysfunction associated with acute lung injury [J]. Shock，2020，54 (2)：245-255. DOI：10.1097/SHK.0000000000001445.

[6] LI YE，SOWERS JR，HETZ C，et al. Cell death regulation by MAMs：from molecular mechanisms to therapeutic implications in cardiovascular diseases [J]. Cell Death Dis，2022，13 (5)：504. DOI：10.1038/s41419-022-04942-2.

[7] YUAN M，GONG M，HE J，et al. IP3R1/GRP75/VDAC1 complex mediates endoplasmic reticulum stress-mitochondrial oxidative stress in diabetic atrial remodeling [J]. Redox Biol，2022，52：102289. DOI：10.1016/j.redox.2022.102289.

[8] ZHAO Y，JIA WW，REN S，et al. Difluoromethylornithine attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by regulating apoptosis，autophagy and the mitochondria-associated membranes pathway [J]. Exp Ther Med，2021，22 (2)：870. DOI：10.3892/etm.2021.10302.

[9] SU L，LIU L，JI M，et al. Analysis of heroin effects on calcium channels in rat cardiomyocytes based on transcriptomics and metabolomics [J]. Open Med，2023，18 (1)：20230765. DOI：10.1515/med-2023-0765.

[10] VOLOBOUEVA LA，EMERY JF，SUN XY，et al. Inflammatory response of microglial BV-2 cells includes a glycolytic shift and is modulated by mitochondrial glucose-regulated protein 75/mortalin [J]. FEBS Lett，2013，587 (6)：756-762. DOI：10.1016/j.febslet.2013.01.067.

[11] ZHANG C，LIU B，SHENG J，et al. Potential targets for the treatment of MI：GRP75-mediated Ca^{2+} transfer in MAM [J]. Eur J Pharmacol，2024，971：176530. DOI：10.1016/j.ejphar.2024.176530.

[12] XU A，WANG Y，LUO D，et al. By regulating the IP3R/GRP75/VDAC1 complex to restore mitochondrial dynamic balance，selenomethionine reduces lipopolysaccharide-induced neuronal apoptosis [J]. J Cell Physiol，2024，239 (4)：e31190. DOI：10.1002/jcp.31190.

[13] SHOSHAN-BARMATZ V，SHTEINFER-KUZMINE A，VERMA A. VDAC1 at the intersection of cell metabolism，apoptosis，and diseases [J]. Biomolecules，2020，10 (11)：1485. DOI：10.3390/biom10111485.

[14] YANG M，XU Y，HEISNER JS，et al. Peroxynitrite nitrates adenine nucleotide translocase and voltage-dependent anion channel 1 and alters their interactions and association with hexokinase Ⅱ in mitochondria [J]. Mitochondrion，2019，46：380-392. DOI：10.1016/j.mito.2018.10.002.

[15] 纪晓迪，杨丁，崔喜元，等. 芪苈强心胶囊对心肌梗死大鼠心脏IP3Rs/GRP75/VDAC1基因调控的机制研究 [J]. 海南医学院学报，2023，29 (11)：815-824. DOI：10.13210/j.cnki.jhmu.20221116.002.

（编辑　陈　姜）