

· 论 著 ·

# 蛋白激酶在 Cx40、Cx43 调节缺氧处理大鼠肠系膜上动脉收缩反应性中的作用\*

明 佳, 李 涛, 徐 竞, 杨光明, 张 媛, 刘良明<sup>△</sup>

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所第二研究室/创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042)

**摘要:**目的 研究蛋白激酶 A(PKA)、蛋白激酶 G(PKG)、蛋白激酶 C(PKC)在连接蛋白 Cx40、Cx43 调节缺氧处理大鼠肠系膜上动脉(SMA)内膜依赖的收缩反应性中的作用。方法 以 SD 大鼠 SMA 为研究对象,用 Cx40 或 Cx43 的反义寡脱氧核苷酸(AODN)阻断 SMA 的 Cx40 或 Cx43 表达,观察缺氧处理 SMA 内膜依赖的收缩反应性的变化,以 PKA、PKG、PKC 特异性激动剂或拮抗剂改变相关信号通路,观察缺氧 SMA 在肌球蛋白轻链激酶(MLCK)活性、肌球蛋白轻链磷酸酶(MLCP)活性和内膜依赖的收缩反应性等方面的变化。结果 杨梅黄酮(myricetin)、Cx40/43 AODN 对常氧和缺氧血管的 MLCK 活性无明显影响;Cx40 AODN 可以降低常氧血管和缺氧血管的 MLCP 活性,增加内膜依赖的血管收缩反应性;Cx43 AODN 可以增加血管的 MLCP 活性,抑制血管内膜依赖的收缩反应性。8-Br-cAMP(PKA 激动剂)、8-Br-cGMP(PKG 激动剂)和 staurosporine(PKC 抑制剂)可以明显增加 Cx40/43 AODN 处理血管的 MLCP 活性,降低血管的收缩反应性;H-89(PKA 抑制剂)、KT-5823(PKG 抑制剂)和 PMA(PKC 激动剂)可以明显降低 Cx40/43 AODN 处理血管的 MLCP 活性,增加 Cx40/43 AODN 处理血管的收缩反应性。结论 Cx40 和 Cx43 可以通过调节血管 MLCP 的活性,进而参与了休克血管钙敏感性和血管内膜依赖的收缩反应性的调节,

**关键词:**休克;连接蛋白类;肌球蛋白轻链磷酸酶;内膜依赖性;收缩反应性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.02.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)02-0105-03

## Effect of protein kinases on Cx40/43 regulating endothelium-dependent vascular contractile reactivity of superior mesenteric artery treated by hypoxia\*

Ming Jia, Li Tao, Xu Jing, Yang Guangming, Zhang Yuan, Liu Liangming<sup>△</sup>

(The Second Department of Research Institute of Surgery/State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**Abstract: Objective** To investigate the mechanism of Cx40/43 regulating the endothelium-dependent vascular contractile reactivity after hypoxia. **Methods** With superior mesenteric arteries(SMAs) from rats treated by hypoxia, Cx40/43 antisense oligodeoxyribonucleotide(Cx40/43 AODN) and the specific activators or inhibitors to PKA, PKG and PKC, the changes of myosin light chain kinase's(MLCK's) activity, myosin light chain phosphatase's(MLCP's) activity and the endothelium-dependent contractile response of hypoxia treated SMA were observed. **Results** Cx40 AODN decreased the activity of MLCP, but increased the endothelium-dependent contractile response. Cx43 AODN increased the activity of MLCP, but decreased the endothelium-dependent contractile response. 8-Br-cAMP(PKA activator), 8-Br-cGMP(PKG activator) and staurosporine(PKC inhibitor) significantly increased the activity of MLCP, but decreased the endothelium-dependent contractile response of SMAs treated by Cx40/43 AODN. H-89(PKA inhibitor), KT-5823(PKG inhibitor) and PMA(PKC activator) significantly decreased the activity of MLCP, but increased the endothelium-dependent contractile response of SMAs treated by Cx40/43 AODN. **Conclusion** The possible mechanism that Cx40/43 regulates endothelium-dependent vasoconstrictor reactivity following hemorrhagic shock may be related to the PKA, PKG and PKC signal pathway.

**Key words:** shock; connexins; myosin light chain phosphatase; endothelium-dependent; contractile response

血管内皮细胞(vascular endothelium cell, VEC)是衬覆于血管腔面的单层鳞状上皮细胞,它除了具有屏障功能和参与物质交换的功能外,还具有活跃的代谢和内分泌功能,特别是它合成、释放的血管舒张和收缩因子,与神经、体液因子一起,共同参与了全身血管张力的维持和调节。缝隙连接是存在于相邻细胞间的一种膜通道结构<sup>[1]</sup>, VEC 和血管平滑肌细胞间存在着缝隙连接,即肌-内皮缝隙连接(myo-endothelial gap junction, MEGJ), MEGJ 可以穿过血管内弹力层,使 VEC 和血管平滑肌细胞进行双向性的、直接的电学交流<sup>[2-3]</sup>,参与了血管紧张性的调节。缝隙连接的基本组成单位是连接蛋白(con-

nexin, Cx), VEC 同时表达 Cx37、Cx40 和 Cx43<sup>[4]</sup>;血管平滑肌细胞协同表达 Cx37、Cx40、Cx43 和 Cx45<sup>[4]</sup>。

严重休克失代偿期常出现血管低反应性,其主要表现为全身血管对舒/缩血管物质的反应减弱或不反应,目前对其发生机制尚不完全清楚。本研究的前期研究发现, Cx40、Cx43 通过 cAMP-PKA、cGMP-PKG、DG-PKC 信号通路参与了休克后内膜依赖的血管收缩反应性的调节<sup>[5]</sup>。具体表现在: Cx40 可以增加血管 cAMP、cGMP 的浓度和蛋白激酶 A(PKA)、蛋白激酶 C(PKG)的活性,降低二酰甘油(DG)的浓度、蛋白激酶 C(PKC)的活性和血管内膜依赖的收缩反应性; Cx43 可以降低

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30625037,30830053);国家重点基础研究发展计划资助项目(2005CB522601);教育部创新团队基金资助项目(IRT0712);重庆市自然科学基金资助项目(2008BB5102)。△ 通讯作者,电话:(023)68757421;E-mail:liuliangming2002@yahoo.com。

血管 cAMP、cGMP 的浓度和 PKA、PKG、PKC 的活性,增加 DG 的浓度、PKC 的活性和血管内膜依赖的收缩反应性。但是, Cx40/43 是如何通过 PKA、PKG、PKC 参与了血管钙敏感性和收缩反应性的调节目尚不清楚,也未见相关的文献报道。本实验模拟休克缺氧损害,以 SD 大鼠的肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)为研究对象,以 Cx40/43 的反义寡脱氧核苷酸(antisense oligodeoxynucleotide, AODN)阻断 SMA 的 Cx40/43 表达,在此基础上观察 PKA、PKG、PKC 的特异性激动剂和拮抗剂对不同程度缺氧 SMA 的肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)、肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)活性和内膜依赖的收缩反应性的影响,希望通过本研究探索 MEGJ 调节失血性休克后血管收缩反应性的可能机制。

## 1 材料与与方法

**1.1 标本的制备** Sprague Dawley 大鼠[SD 大鼠,体质量(270±10)g,雌雄不限]购于第三军医大学大坪医院野战外科研究所动物中心。主要药品:8-Br-cAMP、8-Br-cGMP、PMA、H-89、KT-5823、staurosporine、杨梅黄酮(myricetin)、乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)均购自美国 Sigma 公司。主要仪器:恒温离体器官灌流浴槽购自西班牙 Leitca Scientific Instruments 公司,肌张力换能器及八道生理记录仪购自澳大利亚 AD Instrument 公司。

按照文献[6]的方法,无菌条件下取正常 SD 大鼠的 SMA,制成 SMA 血管环,随机分为常氧组、缺氧 1 h 组和缺氧 3 h 组,每组又分为对照亚组、Cx40/43 AODN 处理亚组、Cx40/43 AODN 联合蛋白激酶激动剂处理亚组、Cx40/43 AODN 联合蛋白激酶抑制剂处理亚组,每组 8 根血管或血管环。蛋白激酶激动剂分别为 8-Br-cAMP( $10^{-6}$  mol/L, PKA 激动剂)、8-Br-cGMP( $10^{-4}$  mol/L, PKG 激动剂)、PMA( $10^{-7}$  mol/L, PKC 激动剂);蛋白激酶抑制剂分别为 H-89( $10^{-6}$  mol/L, PKA 抑制剂)、KT-5823( $10^{-6}$  mol/L, PKG 抑制剂)、staurosporine( $10^{-7}$  nmol/L, PKC 抑制剂)。

将 SMA 血管环进行 Cx40/43 AODN 转染、不同程度缺氧[5]、分别与 PKA、PKG、PKC 特异性激动剂或拮抗剂孵育 10 min 后,检测血管对杨梅黄酮(myricetin, 内膜依赖性的血管收缩剂[7],工作浓度  $10^{-4}$  mol/L)的收缩反应;另一部分血管在与  $10^{-4}$  mol/L 的 myricetin 孵育 30 min 后,用于 MLCP、MLCK 活性的检测。

**1.2 内膜依赖的血管收缩反应性的测定** 将转染或未转染 Cx40/43 AODN、常氧或缺氧处理的 SMA 环悬挂于注有 Krebs-Henseleit 重碳酸盐缓冲液[8-9]的离体器官灌流浴槽中,支架与肌张力换能器相连,按文献[8-9]的方法 37 °C 孵育 2 h,待张力曲线平稳后,分别加入 8-Br-cAMP( $10^{-6}$  mol/L)、8-Br-cGMP( $10^{-4}$  mol/L)、PMA( $10^{-7}$  mol/L)、H-89( $10^{-6}$  mol/L)、KT-5823( $10^{-6}$  mol/L)、staurosporine( $10^{-7}$  nmol/L)孵育 10 min 后,加入 myricetin( $10^{-4}$  mol/L)观察 SMA 收缩力的变化。血管收缩力(g/mg)=加 myricetin 后血管环收缩力的增加值(g)/血管环质量(mg)。为了检测血管内膜的完整性,以去甲肾上腺素(终浓度为  $10^{-6}$  mol/L)诱导血管环收缩至稳定的平台期后,加入终浓度为  $10^{-6}$  mol/L 的二酰胆碱(Ach),以血管环舒张程度(%)评价血管舒张反应性,舒张程度超过 70%表示血管内膜完整[10],本实验用的血管环均在舒张程度大于 75%的条件下进行。血管环舒张程度(%)=(加 Ach 后血管张力的下降幅度/加去甲肾上腺素后血管张力

的上升幅度)×100%。

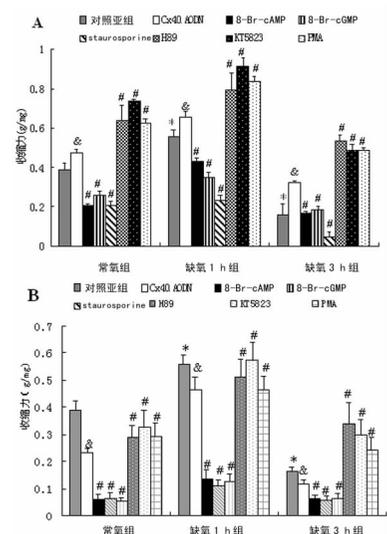
**1.3 MLCP 活性测定** 按常规方法提取血管总蛋白,取 10  $\mu$ L 蛋白加入 240  $\mu$ L 蛋白稀释液(Tris-HCl 25 mmol/L,乙二胺四乙酸(EDTA)0.1 mmol/L,0.1%  $\beta$ -巯基乙醇)混匀,取 40  $\mu$ L 加入 10  $\mu$ L 磷酸化 myosin,25 °C 反应 15 min;以 5%三氯乙酸 100  $\mu$ L、5 mg/mL 牛血清清蛋白 25  $\mu$ L 终止反应;13 000×g 离心 3 min;取 100  $\mu$ L 反应混合液进行液闪计数测定 cpm 值。同时取 10  $\mu$ L 磷酸化 myosin 测定 cpm 值,以从磷酸化 Myosin 脱去的 iP 表示 MLCP 活性。

**1.4 MLCK 活性测定** 按常规方法提取血管总蛋白,取 30  $\mu$ L 蛋白加入 60  $\mu$ L 酶反应缓冲液(Tris-HCl 30 mmol/L pH7.4, KCl 50 mmol/L, MgCl<sub>2</sub> 1 mmol/L, 4-硝基苯磷酸二钠(PNPP)60 mg/mL, PKA 抑制剂 0.2 mg/mL, [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]-ATP 0.2 mmol/L, CaCl<sub>2</sub> 1 mmol/L, CaM 50  $\mu$ g/mL, myosin 2 mg/mL),混匀,25 °C 反应 3 min;加 5%三氯醋酸液 10  $\mu$ L 终止反应;吸取 20  $\mu$ L 反应液进行液闪计数测定 cpm 值。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS11.0 统计软件进行数据统计,统计结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间均数比较行 ANOVA 方差分析和 Post hoc 检验(S-N-K/LSD),自身均数比较行配对 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson correlation 检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PKA、PKG、PKC 对 Cx40/43 AODN 调节缺氧血管内膜依赖的收缩反应性的影响** 与常氧组的对照亚组比较,缺氧 1 h 组血管对 myricetin 的收缩反应性明显升高;缺氧 3 h 组则明显降低。Cx40 AODN 可以明显增加血管的收缩反应性;Cx43 AODN 可以明显降低血管的收缩反应性。8-Br-cAMP、8-Br-cGMP 和 staurosporine 可以部分或完全拮抗 Cx40 AODN 的作用,增强 Cx43 AODN 的作用,明显降低 Cx40/43 AODN 处理血管的收缩反应性;H-89、KT-5823 和 PMA 可以部分或完全拮抗 Cx43 AODN 的作用,增强 Cx40 AODN 的作用,明显增加 Cx40/43 AODN 处理血管的收缩反应性(图 1)。

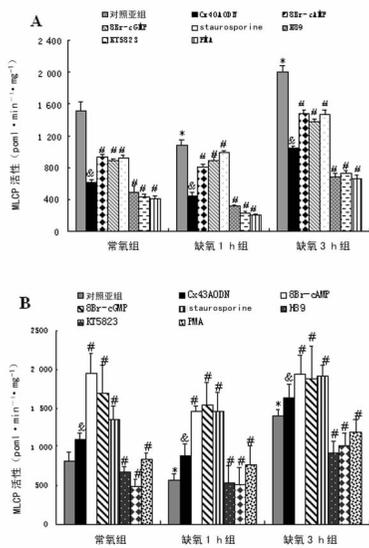


\*: *P*<0.01, 与常氧组的对照亚组比较; #: *P*<0.01, 与同组的对照亚组比较; #: *P*<0.01, 与同组的 Cx40/43 AODN 处理亚组比较。

图 1 PKA、PKG、PKC 对 Cx40/43 AODN 调节缺氧血管收缩反应性的影响

**2.2 PKA、PKG、PKC 对 Cx40/43 AODN 调节缺氧血管 MLCP 活性的影响** 与常氧组的对照亚组比较,缺氧 1 h 组 ML-

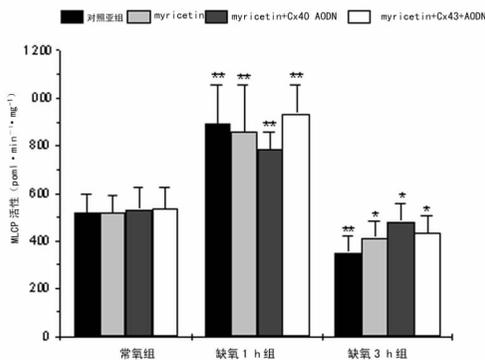
CP 活性明显降低, 缺氧 3 h 组血管的 MLCP 活性明显升高。Cx40 AODN 可以明显降低血管的 MLCP 活性; Cx43 AODN 可以明显升高血管的 MLCP 活性。8-Br-cAMP、8-Br-cGMP 和 staurosporine 可以部分或完全拮抗 Cx40 AODN 的作用, 加强 Cx43 AODN 的作用, 明显增加 Cx40/43 AODN 处理血管的 MLCP 活性; H-89、KT-5823 和 PMA 可以加强 Cx40 AODN 的作用, 拮抗 Cx43 AODN 的作用, 明显降低 Cx40/43 AODN 处理血管的 MLCP 活性(图 2)。



\*:  $P < 0.01$ , 与常氧组的对照亚组比较; #:  $P < 0.01$ , 与同组的对照亚组比较; #:  $P < 0.01$ , 与同组的 Cx40/43 AODN 处理亚组比较。

图 2 PKA、PKG、PKC 对 Cx40/43 AODN 调节缺氧血管 MLCP 活性的影响

**2.3 PKA、PKG、PKC 对 Cx40/43 AODN 调节缺氧血管 MLCK 活性的影响** 缺氧 1 h 组血管的 MLCK 活性较常氧组的对照亚组明显升高 ( $P < 0.01$ ), 缺氧 3 h 组 MLCK 活性明显降低, myricetin、Cx40/43 AODN 对各组血管 MLCK 活性无明显影响(图 3)。



\*:  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , 与常氧组比较。

图 3 Cx40/43 AODN 对缺氧处理血管 MLCK 活性的影响

### 3 讨论

严重休克失代偿期常出现血管低反应性, 其主要表现为全身血管对舒/缩血管物质的反应减弱或不反应, 目前认为其发生机制主要与血管平滑肌细胞膜上的肾上腺素能受体失敏、细胞膜超极化和血管平滑肌细胞对钙的敏感性降低等三大因素有关<sup>[1]</sup>。但是, 应用一氧化氮合酶抑制剂(如 L-硝基精氨酸甲酯)<sup>[12]</sup>、KATP 抑制剂(如格列本脲)<sup>[13]</sup>、以及钙增敏剂(如血管紧张素-II)<sup>[11]</sup>只能部分恢复而不能完全逆转休克血管的反

应性。前期研究发现, VEC 通过 Cx40/43 参与了休克血管 MLCP 活性和 MLC<sub>20</sub> 磷酸化水平的调节, 进而参与了对失血性休克后 SMA 内膜依赖的收缩反应性的调节<sup>[6]</sup>。

本实验采用离体血管环研究发现, 因缺氧时间不同, 血管的 MLCP 活性和收缩反应性发生不同变化: 缺氧 1 h 的血管处于高收缩反应期, 血管的 MLCP 活性降低; 缺氧 3 h 的血管处于收缩低反应期, 血管的 MLCP 活性增加。myricetin 和 Cx40 AODN 可以降低正常血管和缺氧血管的 MLCP 活性, 增加内膜依赖的血管收缩反应性; Cx43 AODN 可以增加血管的 MLCP 活性, 抑制血管内膜依赖的收缩反应性。有研究表明, 肌球蛋白是一种由肌动蛋白激活的  $Mg^{2+}$ -ATP 酶, 其分子由 2 条重链和 4 条轻链组成, 2 条重链的氨基酸末端分别含有一个 ATP 水解部位和一个肌动蛋白结合位点, 4 条轻链分别为 2 条调节轻链 (20 kD) 和 2 条必需轻链 (17 kD), MLC<sub>20</sub> 受 MLCK/MLCP 催化发生磷酸化/脱磷酸化。外界刺激通过形成  $Ca^{2+}$ -钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 复合物激活 MLCK, 后者可以磷酸化 MLC<sub>20</sub>, 导致平滑肌收缩, 此为 MLC<sub>20</sub> 磷酸化的钙依赖性途径; 外界刺激通过抑制 MLCP 的活性, 使 MLC<sub>20</sub> 去磷酸化作用减弱而导致血管收缩的途径为非钙依赖性途径。本实验结果显示, myricetin、Cx40/43 AODN 对缺氧血管 MLCK 活性无明显影响, Cx40/43 可能通过调节 MLCP 活性的非钙依赖途径调节休克后 SMA 内膜依赖的收缩反应性。

作者的前期研究发现, Cx40、Cx43 通过 cAMP-PKA、cGMP-PKG、DG-PKC 信号通路参与了休克后内膜依赖的血管收缩反应性的调节<sup>[7]</sup>。具体表现在: Cx40 可以增加血管 cAMP、cGMP 的浓度和 PKA、PKG 的活性, 降低 DG 的浓度、PKC 的活性和血管内膜依赖的收缩反应性; Cx43 可以降低血管 cAMP、cGMP 的浓度和 PKA、PKG 的活性, 增加 DG 的浓度、PKC 的活性和血管内膜依赖的收缩反应性。本研究发现, myricetin 和 Cx40/43 AODN 对 MLCP 和血管收缩反应性的作用受 PKA、PKG、PKC 的调节, 具体表现为 8-Br-cAMP、8-Br-cGMP 和 staurosporine 可以明显增加 Cx40/43 AODN 处理血管的 MLCP 活性, 明显降低 Cx40/43 AODN 处理血管的收缩反应性; 用 H-89、KT-5823 和 PMA 拮抗 PKA、PKG, 激活 PKC 后可以明显降低 Cx40/43 AODN 处理血管的 MLCP 活性, 明显增加 Cx40/43 AODN 处理血管的收缩反应性。说明 Cx40 抑制血管内膜依赖的收缩反应性与其降低 PKC 活性、增加 PKA 和 PKG 活性、进一步通过后者调节 MLCP 的活性有关; Cx43 促进血管内膜依赖的收缩反应性的机制与其增加 PKC 活性、抑制 PKA 和 PKG 活性、进而调节 MLCP 的活性有关。

综上所述, Cx40/43 可能通过 PKA、PKG、PKC 信号通路调节血管 MLCP 的活性, 进而参与了休克血管钙敏感性和血管内膜依赖的收缩反应性的调节, 但是 Cx40/43 调节 PKA、PKG、PKC 及 MLCP 的具体机制还有待进一步的深入研究。

### 参考文献:

[1] Parthasarathi K, Ichimura H, Monma E, et al. Connexin 43 mediates spread of  $Ca^{2+}$  dependent proinflammatory responses in lung capillaries[J]. J Clin Invest 2006, 116 (8): 2193-2200.  
 [2] Sandow SL, Tare M, Coleman HA, et al. Involvement of myoendothelial gap junctions in the actions of endothelium-derived hyperpolarizing factor[J]. Circ Res, 2002, 90 (10): 1108-1113.

改变的目的。在国外研究中, Silvestri 等<sup>[11]</sup>报道哮喘发作期患者 TNF- $\alpha$  水平明显高于缓解期及对照组患者, 而且哮喘病情越严重, 持续时间越长, 血清 TNF- $\alpha$  浓度越高; 反之, 病情越轻, 持续时间越短, 血清 TNF- $\alpha$  浓度越低。Bonini 等<sup>[12]</sup>在其研究中发现, 哮喘患者血清 NGF 水平增高, 且过敏性哮喘患者血清 NGF 水平比非过敏性哮喘患者高。对过敏性哮喘小鼠进行抗 NGF 处理, 可明显减轻哮喘引起的气道高反应性。

综上所述, NGF 可以通过调节合成和分泌 TNF- $\alpha$  表达参与哮喘神经源性炎症反应而在哮喘气道炎症中发挥作用; 同时抗 NGF 干预可下调 TNF- $\alpha$  mRNA 表达和蛋白分泌水平, 减轻哮喘气道炎症, 参与哮喘的整个病理生理过程, 从而有利于对于哮喘气道炎症的控制, 因而能为哮喘防治提供新的思路。

#### 参考文献:

[1] 曹霞, 何素蓉, 刘艳. 神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2008, 37(20): 2323-2324.

[2] Feltis BN, Wignarajah D, Reid DW, et al. Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma[J]. Thorax, 2007, 62(4): 314-319.

[3] 刘春丽, 赖克方, 钟南山. 气道神经源性炎症与慢性咳嗽的发病机制[J]. 国外医学呼吸系统分册, 2004, 24(4): 237-242.

[4] Barnes PJ. Non-adrenergic non-cholinergic neural control of human airways[J]. Arch Int Pharmacodynother, 1986, 280 Suppl 2: 208-228.

[5] Casale TB. Neuropeptides and the lung[J]. J Allergy Clin

Immunol, 1991, 88(1): 1-14.

[6] Lindsay RM, Harnar AJ. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons[J]. Nature, 1989, 337(6205): 362-364.

[7] Alam R. Chemokines in allergic inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 1997, 99(3): 273-277.

[8] Griffmhs CEM, Voothees JJ, Nickoloff BJ. Characterization of intercellular adhesion molecular-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin: modulation recombinant interferon and tumor necrosis factor[J]. J Am Acad Dermatol, 1989, 20(4): 617-629.

[9] Ulich TR, Howard SC, Remick DG, et al. Intratracheal administration of endotoxin and cytokines. VI. Antisetum to CINC inhibits acute inflammation[J]. Am J Physiol, 1995, 268(2 Pt 1): L245-250.

[10] 刘晓湘, 曹德寿, 闫军浩, 等. NGF 对哮喘豚鼠下呼吸道及内脏感觉传入部位 TNF- $\alpha$  mRNA 表达的上调作用[J]. 解剖学报, 2004, 35(3): 225-229.

[11] Silvestri M, Bontempelli M, Giacomelli M, et al. High serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-8 in severe asthma: markers of systemic inflammation[J]. Clin Exp Allergy, 2006, 36(11): 1373-1381.

[12] Bonini S, Lambiase A, Angelucci F, et al. Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(20): 10955-10960.

(收稿日期: 2010-08-25 修回日期: 2010-10-25)

(上接第 107 页)

[3] Toyofuku T, Yubuki M, Etotsu K, et al. Intercellular calcium signaling via gap junction in connexin43 transfected cells[J]. J Biol Chem 1998, 273(3): 1519-1528.

[4] Jacques AH, Pascal N, Paolo M. Contribution of connexins to the function of the vascular wall[J]. Cardiovas Res, 2004, 62(2): 345-356.

[5] 明佳, 李涛, 杨光明, 等. Cx40、43 调节缺氧处理大鼠肠系膜上动脉收缩反应性的信号途径[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(7): 1262-1265.

[6] Ming J, Li T, Zhang Y, et al. Regulatory effects of MEGJ on vascular reactivity following hemorrhagic shock in rats[J]. Shock, 2009, 31: 80-86.

[7] Rosario J, Emile A, Juan D, et al. Involvement of thromboxane A2 in the endothelium-dependent contractions induced by myricetin in rat isolated aorta[J]. Br J Pharmacol, 1999, 127(7): 1539-1544.

[8] 明佳, 刘良明, 李涛, 等. 肌-内皮缝隙连接对失血性休克大鼠血管收缩反应的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18(9): 519-522.

[9] 明佳, 刘良明, 李涛, 等. 肌-内皮缝隙连接对失血性休克大鼠血管舒张反应的影响[J]. 创伤外科杂志, 2006, 8(2): 120-123.

[10] Knapp J, Boknik P, Linck B, et al. Cantharidin enhances norepinephrine-induced vasoconstriction in an endothelium-dependent fashion[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 294(2): 620-626.

[11] Xu J, Liu LM. The role of calcium desensitization in vascular hyporeactivity and its regulation following hemorrhagic shock in the rat[J]. Shock, 2005, 23(6): 576-581.

[12] Liu LM, Ward JA, Dubick MA. Hemorrhagic shock induced vascular hyporeactivity to norepinephrine in select vasculatures of rats and the roles of nitric oxide and endothelin[J]. Shock, 2003, 19(3): 208-214.

[13] Fukata Y, Aman M, Kaibuchi K. Rho/Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cell[J]. Pharmacol Sci, 2001, 22(1): 33-39.

(收稿日期: 2010-06-18 修回日期: 2010-09-09)