

# 脊髓 NMDA 受体和 NK1 受体在大鼠心脏伤害性感受 信息传递中的作用\*

孔令恒<sup>1</sup>, 孙娜<sup>1</sup>, 朱娟霞<sup>1</sup>, 徐燕<sup>1</sup>, 刘晓华<sup>2</sup>, 杜剑青<sup>3△</sup>

1. 西安医学院 生理教研室(西安 710021); 2. 陕西中医学院 生理教研室(西安 712046);  
3. 西安交通大学医学院 生理教研室(西安 710061)

**【摘要】** 目的 观测大鼠脊髓鞘内分别注射 NMDA 受体或 NK1 受体的激动剂和拮抗剂后,对心包腔内注射辣椒素(CAP)诱发的背斜方肌肌电图(EMG)的影响,以探索心脏伤害性感受信息在脊髓内传递的突触机制。方法 将雄性SD大鼠随机分为7组:对照组、NMDA组、MK801组、MK801+NMDA组、Sar-SP组、CP-96345组和CP-96345+Sar-SP组。通过在大鼠心包腔内注射CAP,建立大鼠心脏痛模型;实验动物分别行心包内插管术和脊髓鞘内置管术,记录并观察鞘内注射药物后心包内注射CAP诱发的EMG的变化。结果 ①对照组大鼠鞘内注射生理盐水后,心包内注射CAP所诱发的背斜方肌放电个数( $96.9\% \pm 12.5\%$ )与鞘内注射前CAP所诱发的放电个数(前对照,100%)相比没有明显改变( $P>0.05$ )。②鞘内注射NMDA受体激动剂NMDA后,背斜方肌放电数( $185.2\% \pm 24.4\%$ )与前对照相比增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ );鞘内给予NMDA受体拮抗剂MK801后,大鼠背斜方肌肌电与前对照相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ );鞘内给予NMDA受体拮抗剂MK801+激动剂NMDA,背斜方肌放电个数( $106.6\% \pm 10.2\%$ )与前对照相比有所增加,但差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。③鞘内注射NK1受体激动剂Sar-SP,背斜方肌放电个数( $145.6\% \pm 10.1\%$ )与前对照比较增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ );鞘内注射NK1受体拮抗剂CP-96345,背斜方肌放电未见明显改变( $P>0.05$ );鞘内注射NK1受体拮抗剂CP-96345+激动剂Sar-SP,背斜方肌放电数( $102.2\% \pm 8.4\%$ )与前对照相比有所增加,但差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。结论 脊髓NMDA受体和NK1受体都可能参与了心脏伤害性感受信息在脊髓内的传递。

**【关键词】** 心脏-躯体运动反射 NMDA MK801 Sar-SP CP-96345

## The Role of NMDA and NK1 Receptors in Cardiac Nociceptive Information Transmissions in the Spinal Cords of Rats

KONG Ling-heng<sup>1</sup>, SUN Na<sup>1</sup>, ZHU Juan-xia<sup>1</sup>, XU Yan<sup>1</sup>, LIU Xiao-hua<sup>2</sup>, DU Jian-qing<sup>3△</sup>. 1. Department of Physiology, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 2. Department of Physiology, Shanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China; 3. Department of Physiology, Xi'an Jiaotong University College of Medicine, Xi'an 710061, China

△ Corresponding author, E-mail: dujianq@mail.xjtu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To determine the effects of NMDA and NK1 receptor agonist and antagonist on the EMG and the synaptic mechanism of nociceptive information transmissions in the spinal cords. **Methods** Male SD rats were randomly divided into seven groups, with intrathecal injection of the following chemicals respectively: control group (10  $\mu$ L saline), NMDA group (0.147  $\mu$ g/10  $\mu$ L NMDA), MK801 group (6.8  $\mu$ g/10  $\mu$ L MK801), MK801+NMDA group (6.8  $\mu$ g/10  $\mu$ L MK801+0.147  $\mu$ g/10  $\mu$ L NMDA), Sar-SP group (1.4  $\mu$ g/10  $\mu$ L Sar-SP), CP-96345 group (5  $\mu$ g/10  $\mu$ L CP-96345), and CP-96345+Sar-SP group (1.4  $\mu$ g/10  $\mu$ L Sar-SP+5  $\mu$ g/10  $\mu$ L CP-96345). A cardiac pain model in rats through intrapericardial injection of capsaicin was established. Intrapericardial injection of capsaicin was given to the rats 10 min after intrathecal injection of the tested chemicals. The spinotrapezius electromyography (EMG) activities as an index of cardiac-somatic motor reflex were recorded simultaneously. **Results** Compared with the pre-test controls (100%), saline did not make a significant change to the capsaicin-evoked EMG response ( $96.9\% \pm 12.5\%$ ,  $P>0.05$ ); NMDA agonist increased the capsaicin-evoked EMG response ( $185.2\% \pm 24.4\%$ ) significantly ( $P<0.05$ ); neither MK801 nor a combined administration of MK801 and NMDA made a significant change to the capsaicin-evoked EMG response ( $106.6\% \pm 10.2\%$ ,  $P>0.05$ ); Sar-SP increased the capsaicin-evoked EMG response ( $145.6\% \pm 10.1\%$ ) significantly ( $P<0.05$ ); whereas neither CP-96345 nor a combined administration of CP-96345 and Sar-SP made a significant change to the capsaicin-evoked EMG response ( $102.2\% \pm 8.4\%$ ,  $P>0.05$ ). **Conclusion** NMDA and NK1 receptors may have participated in the transmissions of cardiac nociception information in the spinal cords of rats.

**【Key words】** Cardiac-somatic reflex NMDA MK801 Sar-SP CP-96345

\* 国家自然科学基金(No. 30670693, No. 31171068)、陕西省教育厅科技研发计划项目(No. 2013JK0770)和西安医学院校级科研项目(No. 12FZ11)资助

△ 通讯作者, E-mail: dujianq@mail.xjtu.edu.cn

心绞痛是冠状动脉供血不足、心肌急剧的暂时缺血缺氧所引起的以发作性胸痛或胸部不适为主要表现的临床综合征,是反映心肌已受到损伤并危及生命的重要警示信号。已知包括心脏在内的内脏和躯体的痛觉初级传入都投射到脊髓背角第Ⅰ和第Ⅴ

层。而在中枢神经系统中广泛分布有谷氨酸受体和神经肽(NK)受体;在脊髓内的NK受体主要是P物质(SP)受体。因此目前SP被认为是第一级伤害性传入纤维末梢释放的兴奋性神经递质,参与痛觉传递<sup>[1]</sup>。SP或NK存在于约50%的C类纤维神经元和约20%的A $\delta$ 类纤维。椎管内注射NK1受体激动剂可使痛阈下降,而注射SP受体拮抗剂可使痛阈提高,提示NK1受体与SP受体一样,均具有对痛觉感受或传递的兴奋作用。谷氨酸是神经系统内最重要的兴奋性递质<sup>[2]</sup>。研究表明谷氨酸受体的亚型N-Methyl-D-aspartic acid(NMDA)受体在神经病理性疼痛和痛觉过敏中起重要作用<sup>[3]</sup>。本研究拟通过椎管内分别给予NMDA受体和SP受体的激动剂和拮抗剂,观测心脏伤害性感受信息在脊髓内传递的突触机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 仪器和试剂

BL-420生物信号采集与分析系统及压力换能器(成都泰盟生物科技有限公司);蠕动泵(BT100-2J,保定兰格恒流泵有限责任公司);小动物呼吸机(DW3000-B型,淮北正华生物仪器设备有限公司);温控仪(原西安医科大学教学仪器厂);电子天平(上海恒平科学仪器有限公司)。戊巴比妥钠(sodium pentobarbital)、辣椒素(capsaicin,CAP)、NMDA、hydrogen maleate(MK801)、[Sat9, Met(O<sub>2</sub>)11]-substance P(Sar-SP)、CP-96345均购自美国Sigma公司。所用药物均溶解于生理盐水中,NMDA溶液配制浓度为14.7 ng/ $\mu$ L,MK801为0.68  $\mu$ g/ $\mu$ L,Sar-SP为0.14  $\mu$ g/ $\mu$ L,CP-96345为0.5  $\mu$ g/ $\mu$ L,戊巴比妥钠分为0.02 g/mL和0.01 g/mL两种浓度;CAP(纯干粉)溶于吐温80和无水乙醇按1:1的比例混合,配制成1 mg/mL的母液,待实验时用生理盐水稀释到1  $\mu$ g/mL备用。

### 1.2 实验动物模型的建立

实验选用成年健康、雄性 Sprague Dawley (SD)大鼠,体质量300~350 g,由西安交通大学医学院实验动物中心提供。大鼠在标准清洁级环境中饲养,室温20~25  $^{\circ}$ C,自由摄食饮水。实验时给动物以0.02 g/mL戊巴比妥钠(45~55 mg/kg)腹腔注射麻醉,行常规气管插管和颈静脉、动脉插管术后,进行如下操作:①心包内插管术:于大鼠左侧上胸部第1到第3肋软骨处行开胸术,正中分离胸腺以暴露心包膜顶部,顺左心室表面向心包内插入一硅胶导

管(直径1.5 mm、长14~16 cm),导管尖端置于左心室上方;经导管向心包内注入温生理盐水0.2 mL并能够完全回吸;固定心包插管并留置备用,缝合颈胸部切口。②鞘内置管术:分离大鼠颈背部肌肉,并在枕骨大孔处开口,将硅胶导管沿脊髓表面插入至T<sub>4</sub>~T<sub>5</sub>脊髓节段并固定,用于鞘内药物注射。手术结束后,实验动物取俯卧位,暴露左侧背斜方肌(spinothrapezius,SPT),于脊髓T<sub>4</sub>~T<sub>6</sub>水平插入同芯电极,深度约为1.5~1.7 mm,BL-420F生物机能实验系统记录左侧SPT的肌电活动。实验中维持动物于浅麻状态[0.01 g/mL戊巴比妥钠,10~15 mg/(kg $\cdot$ h)],维持体温(37 $\pm$ 0.5)  $^{\circ}$ C。

### 1.3 模型实验动物分组及给药方式

将大鼠随机分为7组( $n=5$ ):对照组(鞘内注射生理盐水10  $\mu$ L)、NMDA受体激动剂组(鞘内注射NMDA,0.147  $\mu$ g/10  $\mu$ L)、NMDA受体拮抗剂组(鞘内注射MK801,6.8  $\mu$ g/10  $\mu$ L)、NMDA受体拮抗剂+激动剂组(鞘内注射MK801,6.8  $\mu$ g/10  $\mu$ L+NMDA,0.147  $\mu$ g/10  $\mu$ L)、NK1受体激动剂组(鞘内注射Sar-SP,1.4  $\mu$ g/10  $\mu$ L)、NK1受体拮抗剂组(鞘内注射CP-96345,5  $\mu$ g/10  $\mu$ L)、NK1受体拮抗剂+激动剂组(鞘内注射Sar-SP,1.4  $\mu$ g/10  $\mu$ L+CP-96345,5  $\mu$ g/10  $\mu$ L)。通过在大鼠心包内注射CAP建立大鼠心脏痛模型。实验中,大鼠背斜方肌肌电反应均通过心包内注射CAP所诱发,为避免化学耐受反应并能反复稳定地诱发背斜方肌肌电,每次心包内注入CAP(1  $\mu$ g/mL,0.2 mL,1 min)后,需回抽并反复用生理盐水冲洗6~8次(0.2 mL/次),间隔50 min后方可再次心包内给药。每只大鼠在鞘内药物注射前,先行心包内CAP注射,以诱发背斜方肌肌电作为前对照;然后行鞘内药物注射,观察药物注射后10 min,心包CAP注射所诱发的肌电反应与前对照的差别;实验结束后,再次行心包内CAP注射,作为后对照,以判断心包内CAP反复注射是否引起化学耐受反应。

### 1.4 数据统计

所记录的背斜方肌肌电图(EMG)如果超出基线活动的10%,就可认为是由CAP刺激所激发的阳性反应。由原始EMG生成频率直方图(宽距=1 s)进行观测和分析,当放电频率超过5 imp/s时为放电起始点,小于5 imp/s时判定为终止点,可计算出每次CAP注射所诱发的肌电反应总个数(total number of motor unit discharge, TMUD)。每只大鼠第一次心包内注射CAP所诱发的肌电反应(即

前对照)被标化为 100%,其后续肌电反应均以前对照的 TMUD 为分母进行标化。数据之间的比较采用独立样本  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 鞘内注射生理盐水对大鼠心包内注射 CAP 诱发的 EMG 的影响

如图 1 所示,对照组大鼠鞘内注射生理盐水后,心包内注射 CAP 所诱发的背斜方肌 TMUD 为  $96.9\% \pm 12.5\%$ ,与前对照(100%)相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 鞘内注射 NMDA 对大鼠心包内注射 CAP 诱发的 EMG 的影响

如图 2 所示,鞘内注射 NMDA 后,心包内注射 CAP 诱发的 TMUD( $185.2\% \pm 24.4\%$ )较前对照(100%)增加( $P < 0.05$ )。

### 2.3 鞘内注射 MK801 对大鼠心包内注射 CAP 诱发的 EMG 的影响

如图 3 所示,鞘内注射 MK801 后,心包内注射 CAP 诱发的 TMUD( $94.3\% \pm 11.9\%$ )与前对照(100%)相比差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 鞘内注射 MK801+NMDA 对大鼠心包内注射 CAP 诱发的 EMG 的影响

如图 4 所示,鞘内注射 MK801 后 10 min 再注射 NMDA,心包内注射 CAP 诱发的 TMUD( $106.6\% \pm 10.2\%$ )与前对照(100%)相比有所增加,但差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.5 鞘内注射 Sar-SP 对大鼠心包内注射 CAP 诱发的 EMG 的影响

如图 5 所示,鞘内注射 Sar-SP 后,心包内注射 CAP 诱发的 TMUD( $145.6\% \pm 10.1\%$ )较前对照(100%)增加( $P < 0.05$ )。

### 2.6 鞘内注射 CP-96345 对大鼠心包内注射 CAP 诱发的 EMG 的影响

如图 6 所示,鞘内注射 CP-96345 后,心包内注射 CAP 诱发的 TMUD( $96.2\% \pm 16.5\%$ )与前对照(100%)相比没有明显变化( $P > 0.05$ )。

### 2.7 鞘内注射 CP-96345+Sar-SP 对大鼠心包内注射 CAP 诱发的 EMG 的影响

如图 7 所示,鞘内注射 CP-96345 后 10 min 再注射 Sar-SP,心包内注射 CAP 诱发的 TMUD( $102.2\% \pm 8.4\%$ )与前对照(100%)相比有所增加,但差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

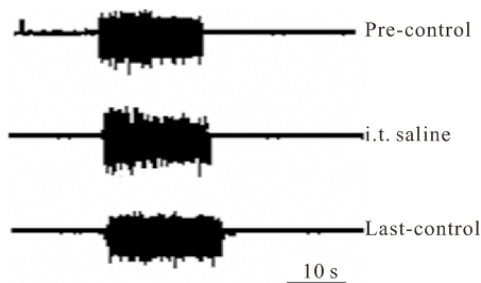


图 1 鞘内注射生理盐水前后大鼠心包内注射 CAP 诱发的背斜方肌 EMG 实例

Fig 1 Examples of the effect of intrathecal administration of saline on the capsaicin-evoked EMG responses

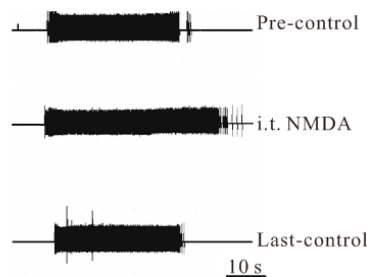


图 2 鞘内注射 NMDA 前后大鼠心包内注射 CAP 诱发的背斜方肌 EMG 实例

Fig 2 Examples of the effect of intrathecal administration of NMDA on the capsaicin-evoked EMG response

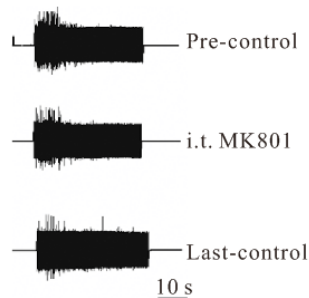


图 3 鞘内注射 MK801 前后大鼠心包内注射 CAP 诱发的背斜方肌 EMG 实例

Fig 3 Examples of the effect of intrathecal administration of MK801 on the capsaicin-evoked EMG response

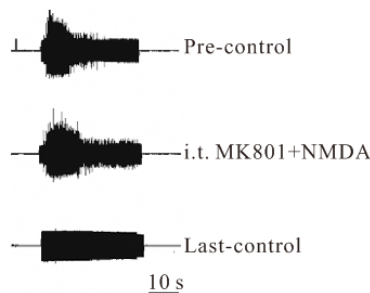


图 4 鞘内注射 MK801+NMDA 前后大鼠心包内注射 CAP 诱发的背斜方肌 EMG 实例

Fig 4 Examples of the effect of intrathecal administration of MK801+NMDA on the capsaicin-evoked EMG response

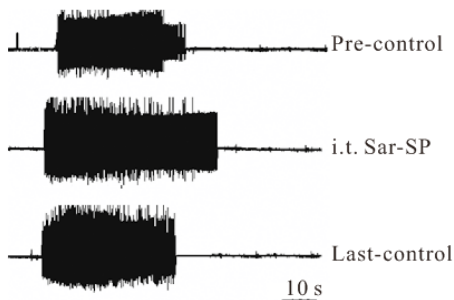


图 5 鞘内注射 Sar-SP 前后大鼠心包内注射 CAP 诱发的背斜方肌 EMG 实例

Fig 5 Examples of the effect of intrathecal administration of Sar-SP on the capsaicin-evoked EMG response

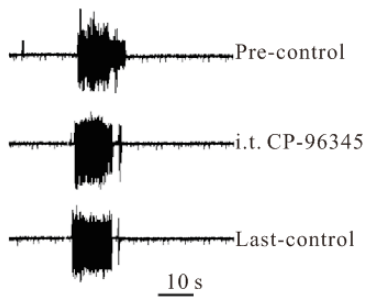


图 6 鞘内注射 CP-96345 前后大鼠心包内注射 CAP 诱发的背斜方肌 EMG 实例

Fig 6 Examples of the effect of intrathecal administration of CP-96345 on the capsaicin-evoked EMG response

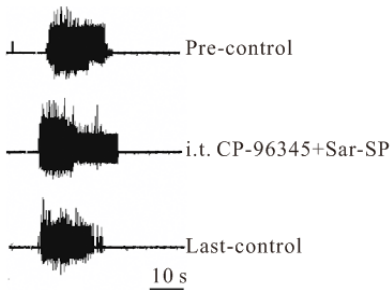


图 7 鞘内注射 CP-96345 + Sar-SP 前后大鼠心包内注射 CAP 诱发的背斜方肌 EMG 实例

Fig 7 Examples of the effect of intrathecal administration of CP-96345 + Sar-SP on the capsaicin-evoked EMG response

### 3 讨论

心绞痛常伴有明显的心前区压榨性疼痛和左上臂内侧区及肩颈区的牵涉痛。牵涉痛是心脏疾病发生时的一个典型症状。并且,也会由此引发胸痛后遗症,如一些患者在经历过心绞痛后,会产生续发的纤维肌痛,并伴有肌肉紧张性增加。“会聚学说”常被人们用来解释心绞痛牵涉痛的机制,即心脏和躯体的传入纤维到达脊髓后汇聚到同一个脊髓丘脑束神经元<sup>[4]</sup>。然而,当伤害性致痛化学物质被注射到曾经历过心绞痛的患者的胸部肌肉时,患者感受到

与心绞痛发生时同样的疼痛<sup>[5]</sup>。因此,Jou 等<sup>[6]</sup>认为心脏痛也许包含很强的肌源性疼痛,而它并不仅仅是基于“会聚学说”,提示在心绞痛时,导致肌肉痛可能存在双重因素;并且建立了一种大鼠心脏痛模型,即通过心包内注射致痛化学物质而诱发以背斜方肌机电反应为指标的“心脏-躯体运动反射”,以研究和探讨心脏伤害性感受相关的各种传入通路。

已知 SP 参与痛觉信息传递,被认为是第一级伤害性传入纤维末梢释放的兴奋性神经递质;但在中枢神经系统的较高级部位,SP 又具有明显的镇痛作用<sup>[7]</sup>。SP 作为疼痛递质及诱发神经源性炎症反应、参与痛觉调制并在多种慢性疼痛中表达增多,已经得到以往研究的证实。SP 或 NK 存在于传导痛觉的约 50% 的 C 类神经纤维和约 20% 的 Aδ 类纤维。椎管内注射 NK1 受体激动剂可使痛阈下降,若注射 SP 受体拮抗剂可使痛阈提高<sup>[8]</sup>,反映 NK1 受体和 SP 受体均参与伤害性感受信息的传递。在中枢神经系统中广泛分布有谷氨酸受体和 NK1 受体。近来的研究表明,谷氨酸受体的亚型 NMDA 受体在神经病理性疼痛和痛觉过敏中起重要作用。本实验鞘内注射 NMDA 受体激动剂 NMDA 后,由心包内注射 CAP 诱发的大鼠背斜方肌的放电明显增加;而鞘内注射 NMDA 受体拮抗剂 MK801 后,NMDA 引起的背斜方肌放电增加被抑制。同样地,鞘内注射 NK1 受体激动剂 Sar-SP 后也能观察到大鼠背斜方肌的放电明显增加,而鞘内给予 NK1 受体拮抗剂 CP-96345 后,背斜方肌的放电增加被抑制。这些结果提示,NMDA 受体和 NK1 受体均参与了心脏伤害性感受信息在脊髓的传递。从以往的研究中得知,鞘内注射 NMDA 可剂量依赖地增强由内脏刺激引起的动物的疼痛反应,电生理研究也证明应用 NMDA 可使直结肠扩张刺激所诱发的脊髓神经元的放电增加<sup>[9]</sup>。这与我们的实验结果相似,但具体哪一种 NMDA 受体亚型参与了心脏伤害性感受信息在脊髓的传递,其详细机制如何,还有待进一步的实验证实。

本研究结果证实脊髓 NMDA 受体和 NK1 受体参与了大鼠心脏伤害性感受信息的传递,在心脏-躯体运动反射过程中发挥了主要的突触传递作用,谷氨酸和 SP 是其主要神经递质。该结果将为阐明心绞痛的中枢机制、预警及药物防治提供了可靠的基础实验资料,具有潜在的应用价值。

### 参 考 文 献

1 朱建军. P 物质在脊髓痛觉机制中的作用研究进展. 交通医学,

2007;21(3):247-248.

- 2 Neugebauer V, Lücke T, Schaible HG. Differential effects of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists on the responses of rat spinal neurons with joint input. *Neurosci Lett*,1993;155(1):29-32.
- 3 Ma QP, Woolf CJ. Noxious stimuli induce an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hypersensitivity of the flexion withdrawal reflex to touch; implications for the treatment of mechanical allodynia. *Pain*,1995;61(3):383-390.
- 4 Foreman RD. Mechanisms of cardiac pain. *Annu Rev Physiol*, 1999;61:143-167.
- 5 Kellgren J. Observations on referred pain arising from muscle. *Clin Sci*,1938;3:175-190.
- 6 Jou CJ, Farber JP, Qin C, *et al*. Afferent pathways for cardiac-somatic motor reflexes in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp*

*Physiol*,2001;281(6):R2096-R2102.

- 7 Kream RM, Kato T, Shimonaka H, *et al*. Substance P markedly potentiates the antinociceptive effects of morphine sulfate administered at the spinal level. *Proc Natl Acad Sci USA*,1993;90(8):3564-3568.
- 8 Wu ZZ, Guan BC, Li ZW, *et al*. Sustained potentiation by substance P of NMDA-activated current in rat primary sensory neurons. *Brain Res*,2004;1010(1-2):117-126.
- 9 Traub RJ, Zhai Q, Ji Y, *et al*. NMDA receptor antagonists attenuate noxious and nonnoxious colorectal distention-induced Fos expression in the spinal cord and the visceromotor reflex. *Neuroscience*,2002;113(1-2):205-211.

(2013-03-06 收稿,2013-05-14 修回)

编辑 汤洁

(上接第 716 页)

- 2 袁铸,严飞,赵新宇等.小鼠凋亡相关新基因 PNAS-4 真核表达载体的构建、表达及体外抗肿瘤作用. *细胞与分子免疫学杂志*,2007;23(12):1140-1143.
- 3 Cohen SM, Lippard SJ. Cisplatin:from DNA damage to cancer chemotherapy. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*,2001;67:93-130.
- 4 张明,辛晓燕,李红梅. hTERT 启动子驱动的 TRAIL 诱导宫颈癌细胞的凋亡作用. *细胞与分子免疫学杂志*,2007;23(7):638-644.
- 5 Oda E, Ohki R, Murasawa H, *et al*. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science*,2000;288(5468):1053-1058.
- 6 Lee SH, Soung YH, Lee JW, *et al*. Mutational analysis of Noxa gene in human cancers. *APMIS*,2003;111(6):599-604.
- 7 Huang DC, Strasser A. BH3-only proteins-essential initiators of apoptotic cell death. *Cell*,2000;103(6):839-842.
- 8 Kim JY, Ahn HJ, Ryu JH, *et al*. BH3-only protein noxa is a

mediator of hypoxic cell death induced by hypoxia inducible factor 1 alpha. *J Exp Med*,2004;199(1):113-124.

- 9 Suzuki S, Nakasatom, M, Shibue T, *et al*. Therapeutic potential of proapoptotic molecule Noxa in the selective elimination of tumor cells. *Cancer Sci*,2009;100(4):759-769.
- 10 施一公. 细胞凋亡的结构生物学研究进展. *生命科学*,2010;22(3):224-228.
- 11 Schuler M, Maurer U, Goldstein JC, *et al*. p53 triggers apoptosis in oncogene-expressing fibroblasts by the induction of Noxa and mitochondrial Bax translocation. *Cell Death Differ*, 2003;10(4):451-460.
- 12 Milosevic J, Hoffarth S, Huber C, *et al*. The DNA damage-induced decrease of Bcl-2 is secondary to the activation of apoptotic effector caspases. *Oncogene*, 2003; 22(44):6852-6856.

(2013-01-06 收稿,2013-04-08 修回)

编辑 汤洁

(上接第 721 页)

- 2 Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem*,2009;55(2):229-238.
- 3 Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*,2009;202(1):11-17.
- 4 Kim SY, Guevara JP, Kim KM, *et al*. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*,2010;62(2):170-180.
- 5 Baudin B, Bruneel A, Bosselut N, *et al*. A protocol for isolation and culture of human umbilical vein endothelial cells. *Nat Protoc*,2007;2(3):481-485.
- 6 Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*,2003;108(16):1930-1932.
- 7 Kang DH, Park SK, Lee IK, *et al*. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*,2005;16(12):3553-3562.

- 8 Forte L, Cimmino G, Loffredo F, *et al*. C-reactive protein is released in the coronary circulation and causes endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*,2011;152(1):7-12.

- 9 Papezikova I, Pekarova M, Lojek A, *et al*. The effect of uric acid on homocysteine-induced endothelial dysfunction in bovine aortic endothelial cells. *Neuro Endocrinol Lett*,2009;30(Suppl 1):112-115.
- 10 Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, *et al*. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*, 2010; 28(6):1234-1242.
- 11 齐卡,冯哲,洪权等.尿酸通过诱导线粒体钙稳态失衡介导内皮细胞炎症反应. *山东医药*,2010;50(20):15-18.
- 12 Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and *in vivo* monitoring of ROS. *Circulation*,2003;108(16):1912-1916.

(2013-03-06 收稿,2013-06-19 修回)

编辑 沈进