

阿托伐他汀对 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞缝隙连接的影响

张秀梅^{1*}, 于晓玲^{1#}, 申玉超¹, 骆振华²(1. 辽宁医学院附属第一医院老年医学科, 辽宁 锦州 121001; 2. 辽宁医学院附属第一医院普外科, 辽宁 锦州 121001)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)05-0412-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.05.11

摘要 目的: 研究阿托伐他汀对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)连接蛋白(Connexin)43、Connexin 40 表达的影响。方法: 将体外培养的 HUVECs 分为对照组、ox-LDL 组、阳性对照组和阿托伐他汀组, 除对照组外, 其余组分别先在培养液、加入 50 $\mu\text{mol/L}$ 庚醇的培养液、加入不同剂量(0.01、0.1、1.0、10 $\mu\text{mol/L}$)阿托伐他汀的培养液中处理 30 min, 再分别加入 50 mg/L 的 ox-LDL 继续培养 24 h。采用硝酸还原酶法测定各组 NO 浓度, 免疫细胞化学法测定 Connexin 43 蛋白定位表达, 蛋白印迹法检测 Connexin 43、Connexin 40 蛋白定量表达。结果: 与对照组比较, 其余各组 NO 浓度均明显减少、Connexin 43 和 Connexin 40 蛋白定量表达均明显增加($P < 0.01$), 其中除阳性对照组和 10 $\mu\text{mol/L}$ 阿托伐他汀组外, 剩余各组均有 Connexin 43 蛋白定位表达。与 ox-LDL 组比较, 阳性对照组 NO 浓度明显增加、Connexin 43 和 Connexin 40 蛋白定量表达明显减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 阿托伐他汀组随剂量增加 NO 浓度逐渐增加、Connexin 43 和 Connexin 40 蛋白定量表达逐渐减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与阳性对照组比较, 10 $\mu\text{mol/L}$ 阿托伐他汀组上述指标均无统计学差异($P > 0.05$)。结论: 阿托伐他汀呈剂量依赖性抑制 ox-LDL 诱导的 HUVECs 中 Connexin 43、Connexin 40 蛋白的增加, 保护内皮间缝隙连接, 从而发挥他汀类药物调脂外的抗动脉粥样硬化作用。

关键词 阿托伐他汀; 人脐静脉内皮细胞; 连接蛋白 43; 连接蛋白 40; 氧化型低密度脂蛋白

Effects of Atorvastatin on Gap Junction of Human Umbilical Vein Endothelial Cells Induced by ox-LDL

ZHANG Xiu-mei¹, YU Xiao-ling¹, SHEN Yu-chao¹, LUO Zhen-hua²(1. Dept. of Geriatric Medicine, The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China; 2. Dept. of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of atorvastatin on the expression of Connexin 43 and Connexin 40 in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) induced by oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL). METHODS: Cultured HUVECs were divided into control group, ox-LDL group, positive control group and atorvastatin groups. Except for control group, the other groups were treated with culture medium, culture medium (added 50 $\mu\text{mol/L}$ heptanol), culture medium (added 0.01, 0.1, 1.0 and 10 $\mu\text{mol/L}$ atorvastatin) for 30 min, respectively, and then incubated with 50 mg/L ox-LDL for 24 h. NO concentration was determined by nitrate reductase method, and location expression of Connexin 43 was observed using immunocytochemistry, and quantitative expressions of Connexin 43 and Connexin 40 were measured by Western blotting. RESULTS: Compared with control group, NO concentration of other groups decreased significantly while expression of Connexin 43 and Connexin 40 increased significantly ($P < 0.01$). The location expression of Connexin 43 was found in those groups except for positive control group and 10 $\mu\text{mol/L}$ atorvastatin group. Compared with ox-LDL group, the NO concentration of positive control group increased significantly while the quantitative expression of Connexin 43 and Connexin 40 decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); NO concentration of atorvastatin groups increased and the quantitative expression of Connexin 43 and Connexin 40 decreased gradually in dose-dependent manner ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with positive control group, the above index of 10 $\mu\text{mol/L}$ atorvastatin group had no statistical difference ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Atorvastatin can obviously inhibit the protein expression of Connexin 43 and Connexin 40 in HUVECs injured by ox-LDL in dose-dependant manner and protect the gap junction of HUVECs to play lipid regulation and anti-atherosclerosis function of statins.

KEY WORDS Atorvastatin; Human umbilical vein endothelial cells; Connexin 43; Connexin 40; Oxidized low-density lipoprotein

动脉粥样硬化(AS)是常见的心血管疾病之一,常引起重要脏器的严重病变(如心肌梗死和脑梗死),但其发病机制十分复杂。近年来,细胞间缝隙连接与 AS 形成的关系备受研究者的关注。组成缝隙连接的蛋白亚单位称为连接蛋白(Con-

nexins), 现已发现有 20 种以上的 Connexins 亚型, 其中内皮细胞表面有 Connexin 43、Connexin 37、Connexin 40 的表达^[1]。Connexin 43、Connexin 40 在改变内皮细胞功能和 AS 的发生发展中有着重要作用。另一方面, 氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)在 AS 的发生发展中起着关键作用, 内皮下脂质沉积是 AS 的始动因素, ox-LDL 可通过多种机制促进 AS 的发生发展^[2-3]。研究表明, 他汀类药物除了调脂作用外, 可通过多种途径发挥抗炎、抗氧化、改善内皮细胞功能等作用, 但确切途径

* 硕士研究生。研究方向: 动脉粥样硬化与心血管疾病。E-mail: zhangxiume716@163.com

通信作者: 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 动脉粥样硬化与心血管疾病。E-mail: gtxiaolingyu@163.com

尚不清楚。本研究观察阿托伐他汀对 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的 Connexin 43、Connexin 40 表达的影响,探讨其改善 AS 可能的机制。

1 材料

1.1 仪器

CO₂培养箱(美国 Thermo forma 公司);倒置显微镜(日本 Olympus 公司);超速离心机(美国 Sigma 公司);CIAS-1000 细胞图像分析系统(北京恒大图像视觉有限公司);Power Pac3000 电泳仪、EC-120 电泳槽(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 药品与试剂

阿托伐他汀原料药(美国 Sigma 公司,批号:PZ0001,纯度:≥98%);达尔伯克改良伊格培养基(DMEM)高糖细胞培养液、胰酶、磷酸缓冲液(PBS)(美国 Gibco 公司);胎牛血清(美国 Hyclone 公司);ox-LDL(广州奕源生物科技有限公司,批号:YB-002,规格:2.0 mg/ml);兔抗人 Connexin 43(批号:bs-0651R)、Connexin 40(批号:bs-4087R)多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司);庚醇、辣根过氧化物酶(HRP)标记的鼠抗兔的二抗、β-肌动蛋白(β-actin)、山羊血清(封闭液)、1×TBST 洗膜液、二氨基联苯胺(DAB)显色液、Connexin 43 蛋白二抗 B 液、Connexin 43 蛋白二抗 C 液、Griess 试剂由辽宁医学院实验中心配制。

1.3 细胞株

HUVECs 购自美国 ATCC 公司。

2 方法

2.1 细胞培养与分组

取 HUVECs 常规传代,传至 5 代后接种于已放入盖玻片的 6 孔板培养液中,待 HUVECs 长至盖玻片的约 80% 满时换液。将其分为对照组、ox-LDL 组、阳性对照组和阿托伐他汀组,对照组给予含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖细胞培养液培养;其余组分别先在培养液、加入 50 μmol/L 庚醇的培养液、加入不同剂量(0.01、0.1、1.0、10 μmol/L)阿托伐他汀的培养液中处理 30 min,再分别加入 50 mg/L 的 ox-LDL 继续培养 24 h。

2.2 硝酸还原酶法检测一氧化氮(NO)浓度

取传代 HUVECs,检测前 24 h 各组换为无血清培养基,之后按组培养收集细胞培养液。每组取样 500 μl 置于含有 20 μmol/L 亚硝酸钠的试管中,各管分别加入 Griess 试剂 1.2 ml,振荡混匀后,静置 10 min,4 000 r/min 离心 10 min,取上清 0.8 ml,加入显色剂 0.4 ml,混匀放置 15 min,用可见分光光度仪检测 550 nm 波长处 NO 的吸光度(A 值),计算 NO 浓度。

2.3 免疫细胞化学法检测 Connexin 43 蛋白定位表达

用冰 PBS 冲洗各组 6 孔板 3 次,每次各 4 min,4% 多聚甲醛固定 30~60 min,以 30% H₂O₂-纯甲醇(1:9, V/V)混合液室温浸泡 30 min, PBS 清洗标本 3 次,每次各 4 min;加入封闭液于 37 °C 下封闭 30 min,加入兔抗人 Connexin 43 多克隆抗体孵育(用 PBS 配置,滴度 1:600),4 °C 下过夜, PBS 清洗标本 3 次,每次各 4 min;二抗 B 液于 37 °C 下孵育 30 min, PBS 清洗标本 3 次,每次各 4 min,加二抗 C 液于 37 °C 下孵育 30 min, PBS 清洗标本 3 次,每次各 4 min, DAB 显色(避光,镜下观察至棕色)约 3~10 min,蒸馏水洗 2 次,每次各 2 min,苏木素复染 15 min 后以自来水冲洗,制成标本。用倒置显微镜观察标本中细胞形态、细胞周围 Connexin 43 蛋白染色。

2.4 蛋白印迹法检测 Connexin 43、Connexin 40 蛋白定量表达

收集每组细胞于 EP 管内,超声裂解,再 4 °C、1 000 r/min 离心 2 min,用考马斯亮蓝法检测上清蛋白浓度。将所有蛋白样品调至等浓度上样,以 80 V 电压常规十二烷基硫酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺凝胶电泳后,转移到硝酸纤维素膜上,用封闭液 4 °C 封闭过夜。将稀释的兔抗人 Connexin 43、Connexin 40 多克隆抗体(1:400)加入硝酸纤维素膜,置于小封口塑料袋内 37 °C 孵育 2 h, 1×TBST 洗膜液洗膜,加入稀释 HRP 标记的鼠抗兔的二抗(1:4 500), 37 °C 孵育 1 h, 1×TBST 洗膜液洗膜,将膜置于含 5-溴-4-氯-3-吡啶磷酸盐 33 μl/氯化硝基四氮唑蓝 66 μl 的染色液 10 ml 中,于室温下轻轻摇晃,使蛋白条带逐渐显影、定影,胶片洗液干燥。对图片各电泳条带亮度进行扫描,并以 β-actin 为对照,用统计学分析 Connexin 43、Connexin 40 蛋白表达的相对值。

2.5 数据处理

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用独立样本 *t* 检验,对照组与其他 3 组比较采用 LSD 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组 HUVECs 中 NO 浓度

与对照组比较,ox-LDL 组、阳性对照组和阿托伐他汀组 HUVECs 上清液中 NO 浓度显著减少(*P* < 0.01)。与 ox-LDL 组比较,阳性对照组和阿托伐他汀组中 NO 浓度均显著增加(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),其中阿托伐他汀组呈剂量依赖性增加。与阳性对照组比较,10 μmol/L 阿托伐他汀组中 NO 浓度无统计学差异(*P* > 0.05)。各组 HUVECs 中 NO 浓度比较见表 1。

表 1 各组 HUVECs 中 NO 浓度和 Connexin 43、Connexin 40 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 Comparison of NO concentration, protein expression of Connexin 43 and Connexin 40 in HUVECs among those groups($\bar{x} \pm s, n=6$)

| 组别 | NO, μmol/L | Connexin 43, % | Connexin 40, % |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 对照组 | 53.23 ± 1.086 | 0.406 ± 0.034 | 0.385 ± 0.028 |
| ox-LDL 组 | 16.82 ± 0.970* | 1.052 ± 0.025* | 0.917 ± 0.04* |
| 阳性对照组 | 46.30 ± 0.895*** | 0.778 ± 0.080** | 0.695 ± 0.075** |
| 阿托伐他汀 0.01 μmol/L 组 | 18.25 ± 0.88** | 1.010 ± 0.041** | 0.878 ± 0.018** |
| 阿托伐他汀 0.1 μmol/L 组 | 28.08 ± 0.825*** | 0.92 ± 0.035*** | 0.801 ± 0.021*** |
| 阿托伐他汀 1 μmol/L 组 | 37.86 ± 0.795*** | 0.862 ± 0.056*** | 0.764 ± 0.021*** |
| 阿托伐他汀 10 μmol/L 组 | 46.11 ± 0.878***Δ | 0.791 ± 0.048***Δ | 0.698 ± 0.037***Δ |

与对照组比较: **P* < 0.01; 与 ox-LDL 组比较: ***P* < 0.05, ****P* < 0.01; 与阳性对照组比较: Δ*P* > 0.05

vs. control group: **P* < 0.01; vs. ox-LDL group: ***P* < 0.05, ****P* < 0.01; vs. positive control group: Δ*P* > 0.05

3.2 各组 HUVECs 中 Connexin 43 蛋白定位表达

对照组细胞中见较弱的 Connexin 43 蛋白染色,即淡黄色。与对照组比较,10 μmol/L 阿托伐他汀组和阳性对照组细胞形态均无明显差异。ox-LDL 组细胞皱缩、紊乱,细胞中可见大量的棕褐色颗粒、浓染。0.01、0.1、1.0 μmol/L 阿托伐他汀组可见细胞皱缩、中等量的棕褐色颗粒,其显微镜图略,其余各组 HUVECs 中 Connexin 43 蛋白定位表达显微镜图见图 1。

3.3 各组 HUVECs 中 Connexin 43、Connexin 40 蛋白定量表达

与对照组比较,ox-LDL 组、阳性对照组和阿托伐他汀组细

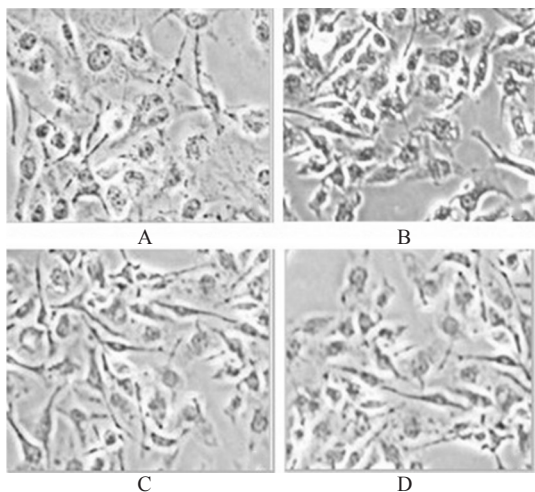


图1 各组HUVECs中Connexin 43蛋白定位表达显微镜图(×100)

A.对照组;B.ox-LDL组;C.10 μmol/L阿托伐他汀组;D.阳性对照组

Fig 1 Micrograph of location expression of Connexin 43 in HUVECs among those groups(×100)

A. control group; B. ox-LDL group; C. 10 μmol/L atorvastatin group; D. positive control group

胞中Connexin 43、Connexin 40蛋白定量表达均明显增加($P < 0.01$)。与ox-LDL组比较,阳性对照组和阿托伐他汀组细胞中Connexin 43、Connexin 40蛋白表达均明显减少($P < 0.01$),其中阿托伐他汀组呈剂量依赖性减少。与阳性对照组比较,10 μmol/L阿托伐他汀组细胞中Connexin 43、Connexin 40蛋白定量表达无统计学差异($P > 0.05$)。各组HUVECs中Connexin 43、Connexin 40蛋白表达见表1,电泳图见图2。

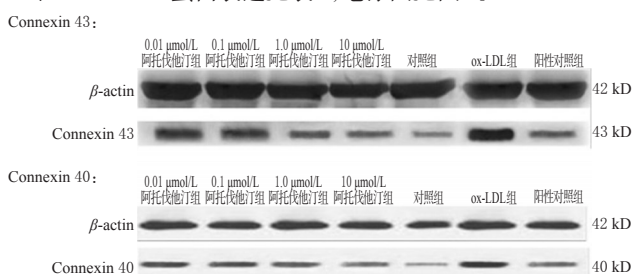


图2 各组HUVECs中Connexin 43、Connexin 40蛋白定量表达电泳图

Fig 2 Electrophoresis of quantitative expression of Connexin 43 and Connexin 40 in HUVECs among those groups

4 讨论

众所周知,血管内皮细胞损伤和功能改变在AS的形成过程中起着非常重要的作用,而ox-LDL在AS的发生发展中起着关键作用,ox-LDL可通过促进细胞黏附于内皮并向内皮下趋化和促进血小板黏附、聚集、血栓形成等多种途径促使AS的发生发展^[4]。通过Connexin 43基因半敲除的LDL受体基因缺陷小鼠与LDL受体基因缺陷的、带有正常Connexin 43基因的小鼠相比,其Connexin 43蛋白表达减少;喂养高胆固醇饲料14周后其胸腹主动脉和主动脉根部动脉粥样硬化后,其粥样斑块中含更少的炎症细胞和更多的胶原蛋白、更厚的平滑肌纤维帽,提示Connexin 43不仅参与白细胞聚集,而且在AS斑块形成中起重要作用^[5]。研究证实,在人类冠状AS的早期,

Connexin 43、Connexin 40造成内膜的增厚,增加白细胞黏附,加速AS的进展^[6]。对内皮功能紊乱进行药物干预治疗,已成为心血管领域一个全新的发展趋势。他汀类药物在没有产生任何降脂作用的情况下,能保护冠状动脉的内皮功能,尤其在心肌对血液的需求增加时,能保持正常的冠状动脉灌注和冠状动脉微血管的完整性^[7]。在兔AS斑块中,Connexin 43、Connexin 40表达明显上调,而通过他汀类药物治疗者的粥样硬化斑块中Connexin 43、Connexin 40的表达明显受抑制^[8]。笔者通过观察阿托伐他汀对ox-LDL诱导的HUVECs中Connexin 43、Connexin 40表达的影响,发现阿托伐他汀可通过抑制ox-LDL诱导的HUVECs中Connexin 43、Connexin 40蛋白的增加,发挥保护内皮功能,从而改善AS。

内源性一氧化氮合酶生成的NO能够预防AS,并对不同阶段的AS的病理形成均有改善和逆转作用。与对照组比较,其余各组中NO浓度均明显减少;与ox-LDL组比较,阿托伐他汀组中NO浓度呈剂量依赖性增加;10 μmol/L阿托伐他汀组与阳性对照组中NO浓度差异无统计学意义。说明阿托伐他汀可通过增加NO浓度,进一步改善内皮功能;且阿托伐他汀剂量越大,增加的NO浓度越多,对内皮功能改善可能越明显。但10 μmol/L阿托伐他汀是否为最佳剂量尚需进一步证实。对照组内皮细胞胞质内见较弱的Connexin 43蛋白阳性染色,呈淡黄色;ox-LDL组细胞胞质内出现大量棕褐色颗粒;0.01、0.1、1.0 μmol/L阿托伐他汀组细胞可看到细胞皱缩、中等量的棕褐色颗粒;而10 μmol/L阿托伐他汀组和阳性对照组细胞胞质内仅可见少量棕褐色颗粒,说明阿托伐他汀减少了受损HUVECs中Connexin 43的表达。与ox-LDL组比较,阳性对照组细胞的Connexin 43、Connexin 40蛋白显著减少;阿托伐他汀组细胞中Connexin 43、Connexin 40蛋白表达呈剂量依赖性减少;10 μmol/L阿托伐他汀组与阳性对照组差异无统计学意义。以上说明,阿托伐他汀可通过增加细胞中NO浓度和减少Connexin 43、Connexin 40蛋白的表达来保护内皮细胞间的缝隙连接功能,为他汀类药物抗AS作用提供了新的靶点。

综上所述,阿托伐他汀可通过影响内皮细胞间Connexin 43、Connexin 40蛋白的表达,减弱ox-LDL对内皮细胞的损害,从而抑制AS的发生发展。目前研究^[9]表明,人类Connexin 43基因的转录调控涉及转录因子Sp1、Sp3、Nkx2-5、Tbx5、GATA4等,其中Sp1、Sp3、Nkx2-5和GATA4的激活是Connexin 43、Connexin 40的基因启动子,而Tbx5能抑制Nkx2-5/GATA4调节Connexin 43、Connexin 40基因启动子的激活。内皮细胞间缝隙连接功能改变的研究是AS治疗的新领域,这为改善冠心病患者的治疗与预后提供了一个新的理论依据。但对于阿托伐他汀影响Connexin 43、Connexin 40蛋白表达的转录因子和信号通路尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Morel S, Burnier L, Kwak BR. Connexins participate in the initiation and progression of atherosclerosis[J]. *Semin Immunopathol*, 2009, 31(1): 49.
- [2] Itabe H. Oxidative modification of LDL: its pathological role in atherosclerosis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2009, 37(1): 4.
- [3] Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications[J]. *Circulation*, 2007,

辛伐他汀通过Rho/Rho激酶信号通路抑制高血压模型大鼠的心血管重构研究

朱宏明*, 贾玲(天津医科大学第二医院药学部, 天津 300211)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)05-0415-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.05.12

摘要 目的:研究辛伐他汀抑制高血压模型大鼠心血管重构的作用及其机制。方法:将60只大鼠均分为模型组和阴性对照组,模型组大鼠连续给药3周建立高血压模型,检测2组大鼠血压、主动脉结构变化和Rho激酶mRNA及其A蛋白的表达。然后将模型组大鼠分为低、中、高剂量(0.1、1、10 mg/kg)辛伐他汀组($n=9$),阴性对照组中选取9只大鼠作为对照组,每日灌胃相应药物1次,8周后处死大鼠,检测4组大鼠主动脉结构变化和Rho激酶mRNA及其A蛋白的表达。结果:与阴性对照组比较,模型组大鼠收缩压、舒张压、Rho激酶mRNA及其A蛋白表达均明显增加($P<0.01$),主动脉内膜明显增生,内膜厚度增宽,表明高血压模型建模成功。与对照组比较,低、中、高剂量辛伐他汀组大鼠主动脉内膜增生程度、Rho激酶mRNA及其A蛋白表达均明显降低($P<0.05$),且均呈剂量依赖性。结论:辛伐他汀可能通过Rho/Rho激酶信号通路抑制高血压模型大鼠的心血管重构。

关键词 Rho/Rho激酶信号通路;Rho激酶;大鼠;主动脉;血管重构;辛伐他汀

Inhibitory Effects of Simvastatin on Cardiovascular Remodeling of Hypertensive Model Rats by Rho/Rho Kinase Signal Pathway

ZHU Hong-ming, JIA Ling (Dept. of Pharmacy, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the inhibitory effects of simvastatin on cardiovascular remodeling of hypertensive model rats and its mechanism. METHODS: 60 rats were randomly divided into model group and negative control group. Hypertensive model was established for rats continuously for 3 weeks in model group, the changes of blood pressure and aortic structure were detected and mRNA and protein expression of RhoA were determined. And then model group were divided into simvastatin low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.1, 1, 10 mg/kg) ($n=9$); 9 rats in negative control group were included in control group. They were given relevant medicine once a day, and 8 weeks later they were scarified. The changes of aortic structure, mRNA and protein expression of RhoA were determined in 4 groups. RESULTS: Compared with negative control group, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mRNA and protein expression of RhoA were increased significantly in model group ($P<0.01$), and hypertensive model was established successfully through aortic intimal hyperplasia and intimal thickness broadening. Compared with control group, aortic intimal hyperplasia, mRNA and protein expression of RhoA were decreased significantly in low-dose, medium-dose and high-dose groups ($P<0.05$), in dose-dependant manner. CONCLUSIONS: Simvastatin can inhibit the cardiovascular remodeling of hypertensive rats by Rho/Rho kinase signal pathway.

KEY WORDS Rho/Rho kinase signal pathway; Rho kinase; Rats; Aortic; Vascular remodeling; Simvastatin

Rho激酶是一种鸟苷三磷酸(GTP)结合蛋白的重要效应分子,可以通过Rho/Rho激酶信号通路参与细胞的多种生理功

能及细胞过程^[1]。研究^[2]发现,Rho/Rho激酶信号通路与高血压和动脉粥样硬化等心血管疾病的发生具有密切的关系。辛伐

116(16):1 832.
[4] 石翠格,胡刚,汪海.天然药物槟榔碱对氧化低密度脂蛋白致血管内皮细胞损伤的保护作用研究[J].科学技术与工程,2007,7(12):2 780.
[5] Kwak BR, Veillard N, Pelli G, et al. Reduced Connexin 43 expression inhibits atherosclerotic lesion formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. *Circulation*, 2003, 107(7):1 033.
[6] Chadjichristos CE, Scheckenbach KE, Van veen TA, et al. Endothelial-specific deletion of Connexin 40 promotes

atherosclerosis by increasing CD73-dependent leukocyte adhesion[J]. *Circulation*, 2010, 121(1):123.
[7] 戴萍,金蜀蓉.他汀类药物非调脂作用研究进展[J].中国药房,2005,16(12):949.
[8] Wang LH, Chen JZ, Sun YL, et al. Statins reduce Connexin 40 and Connexin 43 expression in atherosclerotic aorta of rabbits[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 100(3):467.
[9] Linhares VL, Almeida NA, Menezes DC, et al. Transcriptional regulation of the murine Connexin40 promoter by cardiac factors Nkx2-5, GATA4 and Tbx5[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64(3):402.

* 主管药师。研究方向:药学。电话:022-88329041。E-mail: hqc7777@163.com

(收稿日期:2012-06-28 修回日期:2012-09-18)