

慢性寒冷应激对高血压大鼠血浆及脑组织中 ET-1 和 CGRP 表达的影响

敬开权¹, 曾 荣², 顾洪丰³, 陶润知¹, 杨湘怡¹, 聂亚雄¹

(1. 南华大学附属第一医院神经内科, 湖南, 衡阳, 421001; 2. 南华大学附属郴州市第一人民医院神经内科;
3. 南华大学生理学教研室)

摘要: **目的** 观察慢性寒冷应激对肾血管性高血压大鼠(RHR)血浆及脑组织中内皮素-1(ET-1)和降钙素基因相关肽(CGRP)表达的影响,并探讨内皮素-1(ET-1)和降钙素基因相关肽(CGRP)与高血压脑卒中发生之间的关系。**方法** 将造模成功后的 RHR 与对照组大鼠(正常血压)各分为慢性寒冷应激组与非应激组,在慢性寒冷应激 8 周后处死大鼠,ELISA 法检测血浆中 ET-1 和 CGRP 的表达,免疫组化法检测脑组织中 ET-1 和 CGRP 的表达。**结果** 与 RHR 非应激组比较,RHR 应激组大鼠血液及脑组织中 ET-1 的表达明显升高,CGRP 表达明显下降,差异均有显著性($P < 0.05$);与对照非应激组比较,对照应激组大鼠血液及脑组织中 ET-1 的表达明显升高,CGRP 表达也明显升高,差异均有显著性($P < 0.05$)。**结论** 慢性寒冷应激能打破 RHR 体内 ET-1 与 CGRP 的平衡,这可能是寒冷应激促使脑卒中发生的病理生理学机制之一。

关键词: 慢性寒冷应激; 肾血管性高血压大鼠; 内皮素-1; 降钙素基因相关肽; 脑卒中

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A

Influence of Chronic Cold Stress on Expression of ET-1, CGRP in Plasma and Brain Tissue of Renovascular Hypertensive Rats

JING Kaiquan, ZENG Rong, GU Hongfeng, et al

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan, 421001, China)

Abstract: **Objective** To observe the influence of chronic cold stress on expression of endothelium-1 (ET-1) and calcitonin gene related peptide (CGRP) in plasma and brain tissue of renovascular hypertensive rats (RHR), and to investigate the relationship between ET-1, CGRP and hypertensive stroke. **Method** The wistar rats were divided into two groups: renovascular hypertensive rats (RHR) group and control group (normal blood pressure rats). Each group was further subdivided into two groups: chronic cold stress group and non-chronic cold stress group. At the 8th week of chronic cold stress all subgroups rats were sacrificed, plasma was saved to measure the expression of ET-1 and CGRP by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and brain tissue was collected to measure the expression of ET-1 and CGRP by immunohistochemistry. **Results** In RHR chronic cold stress group, ET-1 was significantly higher while CGRP was significantly lower in plasma and brain tissue compared with the RHR non-chronic cold stress group ($P < 0.05$). Compared with the control non-chronic cold stress group, ET-1 and CGRP were both significantly higher in plasma and brain tissue of control chronic cold stress group. **Conclusion** Chronic cold stress can damage the balance of ET-1 and CGRP of RHR, which is possibly related to the pathological damage of cerebrovascular and hypertensive stroke.

Key words: Chronic cold stress; Renovascular hypertensive rats; ET-1; CGRP; Stroke

收稿日期:2012-11-19

基金项目:湖南省自然科学基金(08JJ3036)。

作者简介:敬开权,硕士研究生,研究方向:脑血管疾病防治-气候变化与脑卒中的关系, E-mail: jingkaiquanet@163.com. 通讯作者聂亚雄,博士,副主任医师,硕士生导师;研究方向:脑血管疾病防治, E-mail: yaxiongnet@yahoo.com.

脑卒中是目前危害人类健康与生命安全的三大疾病(脑卒中,心血管疾病及肿瘤)之一,研究表明高血压是导致脑卒中发生最重要的独立危险因素^[1]。近年来国内外的流行病学调查及临床观察均发现,在寒冷的冬季高血压患者脑卒中的发病率明显升高^[2],但目前寒冷诱发脑卒中的具体机制尚不清楚。内皮素-1(endothelin-1, ET-1)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)是一对生理性的拮抗因子,前者能强烈收缩血管,引起血管内皮损害,后者是内源性舒血管活性肽,能对抗 ET-1 的血管损害作用,对血管内皮有强大的保护作用,两者之间平衡的打破可能是导致脑血管损伤甚至诱发脑卒中的重要原因。本实验采用肾血管性高血压大鼠(renovascular hypertensive rats, RHR)模型,观察慢性寒冷应激对其血液及脑组织中 ET-1 和 CGRP 表达的影响,探讨慢性寒冷应激诱发脑卒中的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性 Wistar 大鼠 50 只,体重 80~120 g,由上海斯莱克实验动物有限公司提供,动物生产许可证号:SCXK(沪)2007-0005,动物使用许可证号:SYXK(沪)2008-0050。

1.2 主要试剂及仪器

大鼠 ET-1 及 CGRP ELISA 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司);兔抗大鼠 ET-1 多克隆抗体、兔抗大鼠 CGRP 多克隆抗体、SABC 免疫组化染色二抗(抗兔 IgG)试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司);内径 0.25 mm 的环形银夹(中山大学附属第一医院神经科);鼠尾测压仪(DSWY-1 型,城都仪器厂);RXZ-300A 型智能人工气候箱(宁波江南仪器厂);37℃恒温箱(城都仪器厂);酶标仪(ELX808 型,美国 Bio-Tek 公司)。

1.3 动物模型制备及分组

健康雄性 Wistar 大鼠 50 只,体重 80~120 g,适应性喂养一周后分为 RHR 模型组(30 只)及正常对照组(20 只),术前 24 h 禁食,自由饮水;采用双肾单夹法复制 RHR 模型,步骤:用 10% 水合氯醛 3.5 mL/kg 腹腔注射麻醉大鼠,仰卧固定手术台上,左侧腹部及左肾区备皮、消毒、铺巾、切开皮肤约 3 cm 长,止血钳顿性分离腹部肌肉层,暴露并分离左肾动

脉,取银夹呈垂直方向套入,使左肾动脉落入银夹顶部的小孔内,依次缝合肌肉和皮肤关闭腹腔,术后 24 h 禁食,腹腔注射青霉素 3 万 U 连续 3 天,观察大鼠活动情况,自由饮水,待情况稳定喂食普通颗粒饲料。术前及术后第 2、第 4、第 6、第 8 周用鼠尾测压仪测量大鼠血压。

1.4 模拟慢性寒冷应激

造模后 8 周,挑选形成稳定高血压的 RHR 模型组(20 只)与对照组(20 只),各组分为慢性寒冷应激组和非慢性寒冷应激组(每组各 10 只);按照文献^[3]报道方法模拟慢性寒冷应激:(1)慢性寒冷应激组:每天将动物置于(4±1)℃的人工气候箱中每天 4 h;(2)非慢性寒冷应激组:每天将动物置于(23±1)℃的人工气候箱中,4 h/天,其余时间动物均饲养于温度为(23±1)℃、湿度为 50%~60%的饲养室内,昼夜节律为 24 h,总的干预时间为 8 周。各组大鼠在慢性寒冷应激前及慢性寒冷应激后第 2、第 4、第 6、第 8 周用鼠尾测压仪测量大鼠血压。

1.5 神经行为学评分

按 Longa 5 级 4 分评分法由 2 人同时对大鼠进行行为学评分,0 分:无神经功能缺失症状;1 分:不能完全伸展左侧前肢;2 分:行走时向左侧转圈;3 分:自主行走时向左侧倾倒;4 分:不能自发行走,有意识障碍,规定 Longa 评分 >1 分为脑卒中。

1.6 标本取材及制备

慢性寒冷应激 8 周后将各组大鼠用 10% 水合氯醛 3.5 mL/kg 腹腔注射麻醉,固定在手术台上,待大鼠呼吸变慢,肌张力下降,对疼痛刺激无反应时沿腹中线剪开腹腔,暴露心脏,经心脏采血 3 mL 备用;然后经左心室插管,依次灌注生理盐水及 4% 的多聚甲醛,断头取脑组织,4% 的多聚甲醛固定 48 h,常规脱水,石蜡包埋,自视交叉向后连续切片,分别行常规 HE 染色观察脑血管病变情况及免疫组化法检测脑组织 ET-1 及 CGRP 的表达。

1.7 血浆 ET-1 及 CGRP 测定

将血标本加入 EDTA 抗凝,4℃环境中,1 500 转/分,离心 10 min,取上清液,采用 ELISA 法检测血浆中 ET-1 及 CGRP 的含量,操作步骤严格按试剂盒说明进行。

1.8 脑组织中 ET-1 及 CGRP 测定

每只大鼠取切片 4 张分别行 ET-1 及 CGRP 免疫组化染色(各 2 张);石蜡切片脱蜡至水,3% 甲醇-双氧水室温孵育 10 min, PBS 洗 5 min × 3 次, 0.1

mmol/L 橡酸缓冲液 (pH 6.0) 微波抗原修复 98 ℃ 20 min, 自然冷却至室温, PBS 洗 5 min × 3 次, 用 10% 正常山羊血清封闭 37 ℃ 30 min, 滴加一抗 ET-1 和 CGRP, 4 ℃ 冰箱过夜, PBS 洗 5 min × 3 次, 滴加生物素标记的二抗 IgG 工作液, 37 ℃, 孵育 30 min, PBS 洗 5 min × 3 次, 滴加 SABC 工作液, 37 ℃ 孵育 30 min, PBS 洗 5 min × 3 次, DAB 显色, 中性树胶封片。阴性对照用 PBS 替代一抗, 其余步骤同上。普通光学显微镜观察, 拍照, 高倍镜下在大脑皮层取 10 个互不重叠的视野, 计算阳性细胞数目取平均值。

1.9 统计分析

数据资料用均数 ± 标准差表示, 采用 SPSS13.0

统计软件进行统计学分析, 两样本均数比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析, *P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 模型评价

采用双肾单夹法 (2K1C) 制备肾血管性高血压大鼠 (RHR) 模型, 与对照组相比模型组术后第 2、第 4、第 6、第 8 周血压均明显升高, 差异有显著性 (*P* < 0.05); 与术前相比, 模型组术后第 2、第 4、第 6、第 8 周血压明显升高, 差异有显著性 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 各组大鼠造模前后血压变化 (n = 10, mmHg)

组别	术前	术后 2 周	术后 4 周	术后 6 周	术后 8 周
对照组	85.50 ± 4.17	85.20 ± 4.16	85.90 ± 5.92	86.50 ± 5.56	86.30 ± 5.23
模型组	84.60 ± 4.43	115.40 ± 8.46 ^a	132.00 ± 10.82 ^a	157.10 ± 13.10 ^a	161.20 ± 13.58 ^a
<i>t</i> 值	0.47	-10.13	-11.82	-15.69	-16.28
<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与术前比较, a: *P* < 0.05

2.2 慢性寒冷应激后血压变化

组间比较: 与对照非应激组相比, 对照应激组血压在应激后第 4、6、8 周明显升高 (*P* < 0.05); 与 RHR 非应激组比较, RHR 应激组血压在应激后第

6、8 周明显升高 (*P* < 0.05)。组内比较: 与应激前相比, 对照应激组血压在应激后第 4、6、8 周明显升高 (*P* < 0.05); 与应激前相比, RHR 应激组血压在应激后 6、8 周明显升高 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 各组大鼠慢性寒冷应激前后血压变化 (n = 10, mmHg)

组别	应激前	应激后 2 周	应激后 4 周	应激后 6 周	应激后 8 周
对照非应激组	85.20 ± 4.13	84.35 ± 4.72	85.14 ± 5.55	86.31 ± 4.67	85.31 ± 5.12
对照应激组	84.21 ± 4.18	87.11 ± 6.06	95.47 ± 7.48 ^{ab}	106.51 ± 10.73 ^{ab}	118.23 ± 11.83 ^{ab}
RHR 非应激组	160.42 ± 13.91	161.20 ± 12.66	162.20 ± 12.77	162.82 ± 11.50	162.22 ± 12.85
RHR 应激组	159.15 ± 13.73	166.45 ± 12.91	172.60 ± 12.65	175.12 ± 13.66 ^{bc}	180.14 ± 13.46 ^{bc}

与同时点对照非应激组比较, a: *P* < 0.05; 与应激前比较, b: *P* < 0.05; 与同时点 RHR 非应激组比较, c: *P* < 0.05

2.3 慢性寒冷应激后神经功能评分

对照应激组、对照非应激组、RHR 非应激组大鼠均未发生脑卒中, 神经功能学评分为 0 分; RHR 应激组有 4 只大鼠 (第 6 周 1 只, 第 7 周 1 只, 第 8 周 2 只) 发生脑卒中, 神经功能评分 > 1 分, RHR 应激组大鼠卒中发生率与 RHR 非应激组相比明显升高 ($\chi^2 = 4.75, P < 0.05$)。

2.4 慢性寒冷应激后血浆 ET-1 及 CGRP 的含量

各组大鼠慢性寒冷应激后血浆 ET-1 及 CGRP 的含量如表 3 所示。血浆 ET-1 的含量: RHR 应激组与 RHR 非应激组比较, 血浆 ET-1 的含量明显升高 (*P* < 0.05), 对照应激组与对照非应激组比较, 血浆 ET-1 的含量明显升高 (*P* < 0.05)。血浆 CGRP 的含量: RHR 应激组与 RHR 非应激组比较血浆

CGRP 的含量明显下降 ($P < 0.05$), 对照应激组与对照非应激组比较血浆 CGRP 的含量明显升高 ($P < 0.05$)。

2.5 慢性寒冷应激对大脑皮层组织 ET-1 与 CGRP 表达的影响

各组大鼠大脑皮层均有 ET-1 表达 (胞膜被感染成棕黄色的细胞即为 ET-1 阳性表达细胞), 其中 RHR 应激组 ET-1 阳性表达细胞最多, 对照非应激组 ET-1 阳性表达细胞最少 (图 1)。RHR 应激组与 RHR 非应激组比较, 大脑皮层 ET-1 阳性细胞表达数明显增多 ($29.60 \pm 3.85, 19.80 \pm 2.39, P < 0.05$), 对照应激组与对照非应激组比较大脑皮层 ET-1 阳性细胞表达数明显增多 ($10.40 \pm 2.30, 7.00 \pm 2.00, P < 0.05$), 见图 2 所示。CGRP 在各组大鼠大脑皮层细胞中也均有表达, 其中 RHR 非应激组 CGRP 阳性表达细胞最多, 对照非应激组 CGRP 阳

性表达细胞最少; RHR 应激组与 RHR 非应激组比较, 大脑皮层 CGRP 阳性细胞表达数明显减少 ($10.40 \pm 2.88, 15.00 \pm 2.24, P < 0.05$), 对照应激组与对照非应激组比较大脑皮层 CGRP 阳性细胞表达数明显增多 ($8.20 \pm 2.17, 4.40 \pm 1.14, P < 0.05$), 见图 3、图 4。

表 3 各组大鼠血浆 ET-1 及 CGRP 的含量 ($n = 10$)

组别	ET-1 ($\mu\text{g/L}$)	CGRP (ng/L)
对照非应激组	125.23 ± 8.65	20.65 ± 4.61
对照应激组	159.99 ± 11.44^a	28.40 ± 5.42^a
RHR 非应激组	142.54 ± 8.92	34.39 ± 5.02
RHR 应激组	224.98 ± 10.55^b	26.28 ± 4.46^b

与对照非应激组比较, a: $P < 0.05$; 与 RHR 非应激组比较, b: $P < 0.05$

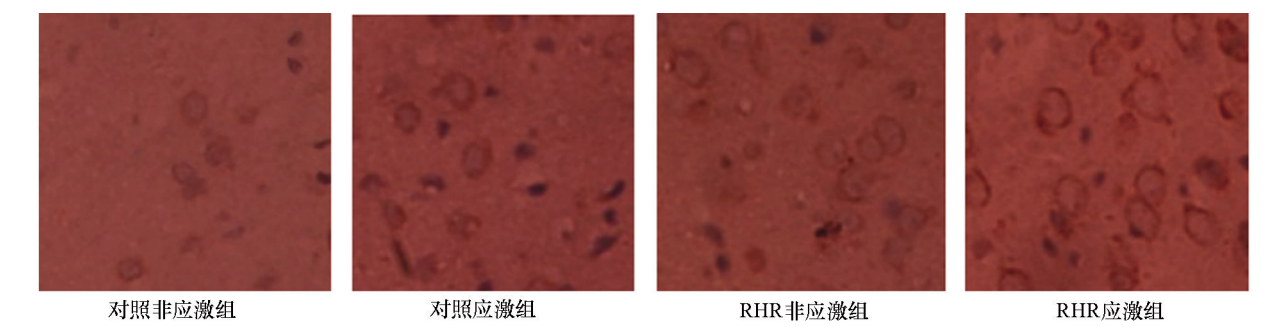


图 1 大脑皮层组织 ET-1 免疫组化染色 (×400)

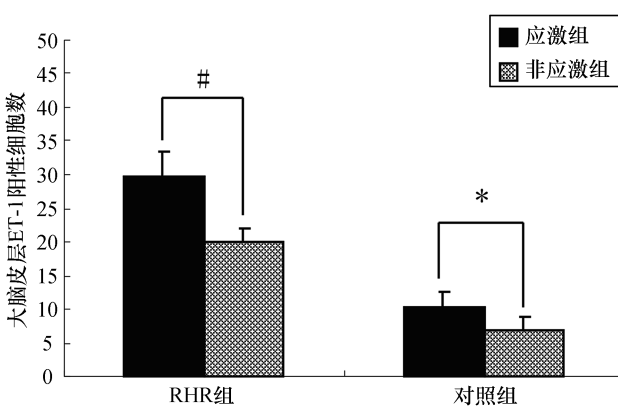


图 2 各组大鼠大脑皮层 ET-1 的阳性细胞数 与 RHR 非应激组比较, #: $P < 0.05$; 与对照非应激组比较, *: $P < 0.05$

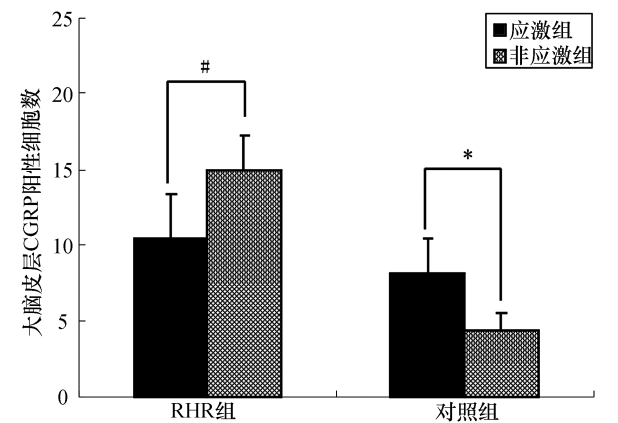


图 3 各组大鼠大脑皮层 CGRP 的阳性细胞数 与 RHR 非应激组比较, #: $P < 0.05$; 与对照非应激组比较, *: $P < 0.05$

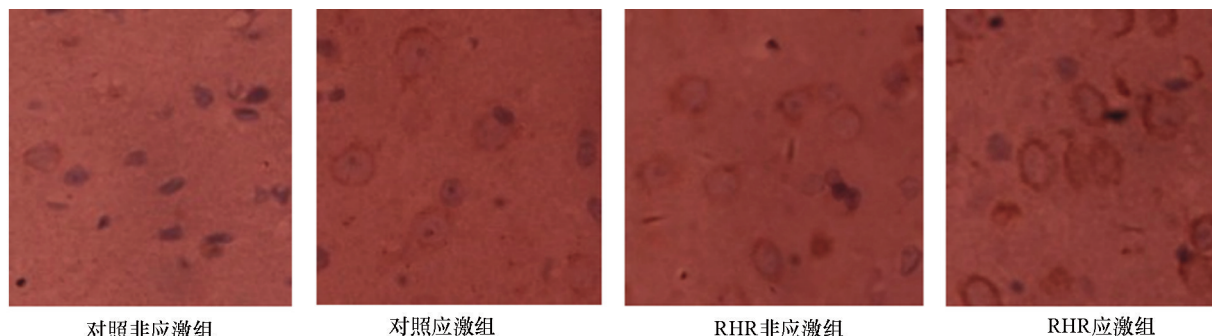


图4 大脑皮层组织 CGRP 免疫组化染色 ($\times 400$)

3 讨论

长期慢性高血压导致血管内皮受损,激活血小板,引起血小板粘附、聚集,同时血管内皮受损后暴露出的组织因子激活凝血因子 VII (FVII),产生级联反应,造成局部凝血与抗凝系统失衡,并最终导致血栓形成、血管闭塞引起脑卒中,研究已表明高血压是导致脑卒中的独立危险因素^[1]。临床研究资料表明,冬春季气温骤降时脑卒中的发病率明显增加^[2],这提示寒冷应激诱发高血压患者的脑卒中,但对其促发脑卒中的具体途径及机制尚待揭示。本实验采用慢性寒冷应激来模拟自然条件下气温变化对高血压机体的影响,与既往的急性寒冷应激(实验组大鼠每天置于 4℃ 环境中 12 h,连续 3 天)相比,慢性寒冷应激(实验组大鼠每天置于 4℃ 环境中 4 h,连续 8 周)能更好的模拟冬季人们反复历经室内温暖环境及室外寒冷环境相互交替的过程。

RHR 模型脑动脉病理变化与人类相似,以平滑肌增厚,继而发生玻璃样变,最后发生纤维素样坏死为主,林健雯等^[4]研究证实,当 RHR 血压越高时,越容易在寒潮来袭时发生脑卒中,因此 RHR 模型可作为研究人类高血压脑卒中的动物替代模型。其形成高血压的机制为:狭窄一侧肾动脉后造成该侧肾脏缺血,激活肾素-血管紧张素系统(RAS),引起血管紧张素 II (AngII) 及醛固酮升高,AngII 通过强烈收缩动脉平滑肌导致血压升高,醛固酮可促进近端肾小管对钠重吸收造成水钠潴留进一步引起血压升高。

ET-1 是一种由 21 个氨基酸残基组成的血管活性多肽,广泛分布在中枢神经系统、血管内皮、血管平滑肌中,具有强烈的收缩血管及其他多种生物学

活性。CGRP 是 Resenfeld 等在 1983 年应用基因工程技术在体内发现的一种活性多肽,它是迄今为止发现的最强的扩血管物质之一,CGRP 在病理条件下可抑制 ET 的大量释放,还能对 ET 的生物效应产生拮抗作用。ET-1 在许多病理情况下都可异常表达及释放,如:高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等,本实验观察到 RHR 非应激组与对照非应激组比较血浆及脑组织中 ET-1 的含量明显升高,ET-1 的升高可能与高血压机体血管平滑肌异常增殖、血管平滑肌合成及释放 ET-1 增加有关,同时血压升高又可增加血管壁的切应力,损伤内皮细胞,使 ET-1 的表达及释放增加,而此时作为机体可能的一种代偿机制 CGRP 的含量也相应升高,拮抗 ET-1 的缩血管作用及组织细胞损害作用,本实验观察到对照应激组与对照组非应激组比较血浆及脑组织中 ET-1、CGRP 的含量均明显升高,这与既往文献^[5]报道一致。

ET-1 与血管平滑肌细胞上的受体结合后,通过激活钙通道引起血管平滑肌强烈收缩,造成组织缺血缺氧性损伤。有研究证实 ET-1 还是一种促有丝分裂源,在高血压机体血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 的异常增殖中起重要作用^[6],ET-1 作用于 VSMC 后其收缩型标志基因 h-Caldesmon 表达减少,而合成型标志基因 1-Caldesmon 表达逐渐增高^[7],VSMC 表型转化是其增殖过程中的关键性起始步骤,而血管平滑肌细胞的异常增殖所引发的血管重构是动脉粥样硬化发生的重要原因^[8]。一方面 ET-1 参与动脉粥样硬化 (As) 的发生、发展,另一方面在已形成 As 的血管组织中,异常增殖的平滑肌细胞可分泌大量的 ET-1,且粥样斑块上 ET-1 的受体数目明显上调,受体对其敏感性也异常增高^[9],由此形成恶性循环,进一步加重血管病变。CGRP 是一种内源性的舒血管活性肽,可

直接对抗 ET-1 的缩血管效应,其机制可能为: CGRP 与受体结合后促使胞内的 Ca^{2+} 从胞浆转移到胞内的膜结构中,使胞浆中 Ca^{2+} 浓度下降,同时 Ca^{2+} 与胞浆中的钙调蛋白解离,导致细胞舒张,进而发挥强大的舒血管作用。CGRP 与其受体结合后并在其受体活性蛋白的调节下可发挥抑制血管平滑肌增殖的作用^[10],其机制可能为: CGRP 降低 CDK2(细胞周期蛋白依赖性激酶 2)和 Cyclin E(细胞周期蛋白 E)的表达阻滞,阻滞细胞周期由 G_0/G_1 期进入 S 期而抑制血管平滑肌细胞增殖^[11]。CGRP 还能抑制炎症时 ET-1 的基础释放,能拮抗病理条件下大量释放的 ET-1 的缩血管作用,正常情况下,ET-1 与 CGRP 的分泌维持动态平衡,共同维持脑血管功能的稳定,若二者之间的分泌失衡可导致脑血管痉挛^[12],加重脑血管病变,甚至诱发脑卒中。本实验中观察到慢性寒冷应激可使 RHR 血浆及脑组织中 ET-1 的含量明显升高,而 CGRP 的含量明显下降,这与对照组中 ET-1、CGRP 的变化不一致(二者均升高),说明慢性寒冷应激可打破高血压机体 ET-1 与 CGRP 分泌之间的平衡,还观察到慢性寒冷应激可使 RHR 血压进一步升高,血压升高又增加了血管壁的切应力,进一步加重血管内皮细胞的损伤,使 ET-1 合成增加,导致 CGRP 不能有效拮抗 ET-1 的缩血管作用和血管平滑肌增殖效应,形成恶性循环,最终导致脑血管严重病变,甚至诱发脑卒中。

本实验在 RHR 应激组中观察到 4 只大鼠出现神经功能评分 >1 分,与非应激组差异显著,这表明机体血压越高在冬季寒冷气候来临时越容易发生脑卒中,这可能与血压越高对脑血管损伤越严重有关。

综上所述,慢性寒冷应激可能是通过打破 ET-1 与 CGRP 分泌之间的平衡,进一步加重高血压机体脑血管损伤,最终导致脑卒中发生。但慢性寒冷应激对机体的影响十分复杂,涉及到多个系统、多个环节、多个靶点,其具体机制还有待更进一步研究及探讨。

参考文献:

- [1] Diehm C. Hypertension: most important risk factor of a stroke[J]. MMW Fortschr Med, 2012, 154(18): 73-74.
- [2] Wang XY, Barnett AG, Hu W, et al. Temperature variation and emergency hospital admissions for stroke in Brisbane, Australia, 1996-2005[J]. Int J Biometeorol, 2009, 53(6): 535-541.
- [3] 石红梅,何丽华,张颖,等.寒冷暴露致冷应激性高血压形成机制的研究[J]. 工业卫生与职业病, 2008, 34(5): 269-272.
- [4] 林健雯,施晓耕,解龙昌,等.人工寒潮诱发大鼠脑卒中发病前脑血管内皮细胞粘附分子 mRNA 的变化[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(11): 1954-1959.
- [5] Yusof M, Kamada K, Gaskin FS, et al. Angiotensin II mediates post ischemic leukocyte-endothelial interactions: role of calcitonin-related peptide[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(6): 3032-3037.
- [6] 徐红涛,王旻晨,杨亚安,等.内皮素-1 对大鼠血管平滑肌表型转化和增殖的影响[J]. 解剖学杂志, 2009, 32(2): 162-165.
- [7] 张英民,党洪波,王克强,等. ET-1 促进人血管平滑肌的表型变化和增殖[J]. 解剖学杂志, 2003, 26(3): 215-218.
- [8] 张健,蔡生业. 血管平滑肌细胞表型转化及相关信号转导机制探讨[J]. 心血管病学进展, 2005, 26(2): 185-189.
- [9] 郑金峰. 内皮素与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 前卫医药杂志, 2001, 18(6): 477-478.
- [10] 秦旭平,李元健. 降钙素基因相关受体重构及其信号跨膜转导[J]. 中南医学科学杂志, 2011, 39(2): 121-126.
- [11] 邓水秀,曾泗宇,任俊芳,等. 降钙素基因相关肽对大鼠血管平滑肌细胞 CDK2 和 Cyclin E 的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(3): 249-253.
- [12] Gallia GL, Tamargo RJ. Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol Res, 2006, 28(7): 750-758.

(此文编辑:蒋湘莲)