文章编号:2095 - 1116(2013)03 - 0238 - 05

·基础医学·

外源性硫化氢通过 ATP 敏感钾通道诱导人子宫肌瘤细胞凋亡

唐彩霞,张树友,何英新
(南华大学附属南华医院妇产科,湖南 衡阳 421002)

摘 要: 目的 探讨 ATP 敏感钾通道(K_{ATP})在外源性硫化氢(H_2S)诱导人子宫肌瘤细胞凋亡中的作用。**方法** 用硫氢化钠(NaHS)作为 H_2S 的供体处理原代培养的人子宫肌瘤细胞,K_{ATP}通道抑制剂格列本脲(Gly)预处理细胞。实验分为对照组、不同浓度 NaHS 组、ATP 敏感性钾通道(K_{ATP})抑制剂组和 Gly + NaHS 组。用流式细胞术检测细胞凋亡率,采用实时定量 PCR 和 Western blot 分别检测 p53 和 bcl-2 mRNA 和蛋白的表达。 **结果** 与对照组比较,NaHS(10^{-4}和 10^{-3} mol/L)处理人子宫肌瘤细胞 24 和 48 h 后以剂量和时间依赖的方式增加了细胞的凋亡率(均 $P<0.05$)。与对照组比较,NaHS(10^{-4} mol/L)处理人子宫肌瘤细胞 24 h 后 p53 的表达显著增加($P<0.05$),而 bcl-2 表达显著降低($P<0.05$)。Gly 没有影响人子宫肌瘤细胞的凋亡率、p53 和 bcl-2 的表达,但部分地拮抗 NaHS 的致凋亡作用以及 NaHS 诱导的子宫肌瘤细胞中 p53 表达的上调和 bcl-2 表达的下调(均 $P<0.05$)。**结论** 外源性 H_2S 诱导子宫肌瘤细胞凋亡,其机制与 H_2S 开放 K_{ATP}通道有关。

关键词: 硫化氢; 子宫肌瘤细胞; 凋亡; ATP 敏感钾通道; p53; bcl-2
中图分类号:R711.74 **文献标识码:**A

Extrogenous Hydrogen Sulfide Induces the Apoptosis Through ATP-sensitive K^+ Channels in Human Uterine Leiomyoma Cells

TANG Caixia, ZHANG Shuyou, HE Yingxin
(*Department of Gynaecology and Obstetrics, the Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan* 421002, *China*)

Abstract: Objective To explore the role of ATP-sensitive K^+ channels in the apoptosis induced by extrogenous hydrogen sulfide (H_2S) in human uterine leiomyoma cells. **Methods** The human uterine leiomyoma cells were treated with a H_2S donor sodium bisulfide (NaHS). The inhibitor of ATP-sensitive K^+ channels glybenclamide (Gly) was used. The cells were divided into control, the different concentration NaHS, Gly and NaHS + Gly groups. The rates of apoptosis of cells were measured by flow cytometry. The mRNA and protein expressions of p53 and bcl-2 in human leimyoma cells were measured by Real-time PCR and Western-Blot. **Results** Compared with the control, the rates of apoptosis were significantly increased in human uterine leiomyoma cells by treatment with NaHS (10^{-4} and 10^{-3} mol/L) for 24 and 48 h in a dose-dependent and time-dependent manner. Compared with the control, the expression of p53 was significantly up-regulated and expression of bcl-2 was significantly down-regulated by treatment with NaHS (10^{-4} mol/L) for 24 h. Gly did not affect the rates of apoptosis, expression of p53 and bcl-2 in human uterine leiomyoma cells. Gly partly blocked the effect of H_2S which induced the apoptosis, up-regulated the expression of p53 and down-regulated the expression of bcl-2. **Conclusions** Extrogenous H_2S promotes the apoptosis in human uterine leiomyoma cells, which is related with the activation of ATP-sensitive K^+ channels by H_2S.

Key words: hydrogen sulfide; uterine leiomyoma cells; apoptosis; aTP-sensitive K^+ channels; p53; bcl-2.

收稿日期:2013 - 01 - 14
作者简介:唐彩霞,硕士,主治医师,研究方向:妇科肿瘤的防治,E-mail: tangcaixiahunan@126.com.

子宫肌瘤是女性生殖系统最常见的良性肿瘤，在 30～50 岁的育龄妇女中发病率最高，达到20%～30%，严重威胁着妇女的健康[1]。子宫肌瘤的病因及发病机制目前尚未完全阐明，但被认为是一种激素依赖性肿瘤[2]。硫化氢（hydrogen sulfide，H_2S）是一种具有臭鸡蛋气味的气体，是继一氧化氮和一氧化碳之后被发现的第三种气体信号分子，广泛分布于心血管、内脏和神经系统等，其具有广泛的生理作用，并参与了多种疾病的发生发展[3-4]。研究显示 H_2S 在多种肿瘤的发生和发展过程中发挥重要作用，能调节肿瘤细胞的增殖与凋亡[5]。然而 H_2S 是否影响子宫肌瘤细胞的增殖和凋亡还不清楚。研究发现 H_2S 是内源性 ATP 敏感性钾通道（ATP-sensitive K^+ channels，K_{ATP}）的开放剂[6]。因此，本研究应用硫氢化钠（sodiumhydrosulfide，NaHS）作为 H_2S 供体处理人子宫肌瘤细胞，探讨了外源性 H_2S 对人子宫肌瘤细胞增殖和凋亡的影响并探讨 K_{ATP}通道在其中的作用，为子宫肌瘤的治疗提供新的线索。

1 材料与方法

1.1 材料

硫氢化钠、K_{ATP}抑制剂格列本脲（glybenclamide，Gly）、胰蛋白酶、Ⅰ型胶原酶和四甲基偶氮唑盐（MTT）购自美国 Sigma 公司；DMEM 培养基和胎牛血清购自美国 Gibi-CO 公司；MMLV 第一链 cDNA 合成试剂盒和 Hot Star Taq Master Mix 试剂盒为美国 Invitrogen 公司产品。兔抗人 p53 和 bcl-2 单克隆抗体以及辣根过氧化物酶标记的二抗均购自美国 Santa Cruz 公司，PCR 引物由上海生工合成。CO_2 细胞培养箱为美国 Becton-Dickinson 公司产品，流式细胞测定仪为德国 Beckman 公司产品，Elx800 型酶标仪为美国 Bio-TEK 公司产品，ABI7500 型荧光定量 PCR 仪为美国 ABI 公司产品，垂直电泳槽与转膜系统为美国 BioRad 公司产品，凝胶成像分析系统为美国 UVP 公司产品。

1.2 方法

1.2.1 *原代人子宫肌瘤细胞培养* 在超净工作台中，无菌条件下，将手术中切除的病人子宫肌瘤组织剪成碎块，用 PBS 清洗 3 遍。用含Ⅰ型胶原酶（800 U/mL）的 DMEM 培养液在 37 ℃下孵育子宫肌瘤组织碎块 6 h，消化至绒溶状。用吸管反复吹打成细胞悬液，过 200 目筛网除去未消化的组织。滤液在 1 000 r/min 离心 20 min，收集细胞。台盼蓝染色，观察细胞活性并进行细胞记数。将细胞浓度调整至 3×10^5 个/mL，接种于 6 孔培养板，用含 10% 胎牛血清的培养液培养于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中。细胞经免疫组化鉴定为子宫肌瘤细胞。每 2～3 天换液和传代 1 次。取呈对数生长且生长状态稳定的细胞用于实验。

1.2.2 *实验分组* 实验分为以下各组：对照组；不同浓度 NaHS 组：分别用 10^{-5}、10^{-4}和 10^{-3} mol/L 的外源性硫化氢共体硫氢化钠（sodium hydrosulfide，NaHS）敷育细胞 12、24、48 h；ATP 敏感性钾通道（K_{ATP}）抑制剂组：K_{ATP}抑制剂格列本脲（Gly）10 μmol/L 敷育细胞；Gly + NaHS 组：用 10 μmol/L Gly 预敷育细胞 30 min 后，用 10^{-4} mol/L 的 NaHS 敷育细胞 24 h。

1.2.3 *PI 染色流式细胞术检测细胞凋亡* 对数生长期的子宫肌瘤细胞，以 1×10^4 个细胞/孔接种于 24 孔培养板。培养 24 h，细胞贴壁后，实验组分别加入终浓度为 10^{-5}、10^{-4}和 10^{-3} mol/L 的硫氢化钠，每组设 3 个重复孔。分别培养 12、24、48 h 后，收集细胞，用 PBS 清洗 2 次，1 500 r/min 离心 5 min，弃上清。用 70% 乙醇 4 ℃下过夜固定。用 PBS 清洗 2 次后，加入含 PI（100 μg/mL）和 Rnase A（20 U/mL）DNA 染液 300 μL。室温下、避光、反应 30 min 后，上流式细胞仪检测，激发波长为 488 nm，发射波长为 610 nm。以 DNA 组方图中低于 G1 期 DNA 含量的亚 G1 峰的大小代表凋亡的细胞数，计算细胞凋亡率。

1.2.4 *实时定量 PCR 检测人子宫肌瘤细胞中 p53 和 bcl-2 mRNA 表达* 取对数生长期的原代培养人子宫肌瘤细胞，用硫氢化钠（10^{-4} mol/L）处理 24 h 后，经胰蛋白酶消化后，收集细胞。用 Trizol 试剂盒按操作说明提取细胞的总 RNA。以提取的总 RNA 为模板用逆转录试剂盒按操作说明进行逆转录反应，合成 cDNA 第一链。选取合成的 cDNA 第一链样品 10 倍梯度稀释后，分别进行实时定量 PCR 反应，反应总体系为 30 μL，包括 cDNA 4 μL，上下游引物各 1 μL，dNTP Mix（2×）8 μL，用无菌去离子水补足 30 μL。PCR 扩增反应参数为：95 ℃ 8 min 激活 Taq 酶，94 ℃ 50 s，72 ℃ 60 s，35 个循环。p53 引物：上游：5′-GTTTCCGTCTGGGCTTCT-TG -3′，下游：5′-CACAACCTCCGTCATGTGCT-3′。bcl-2 引物：上游：5′-GAACTGGGGGAGGATTGTGG-3′，下游：5′-CCGGTTCAGGTACTCAGTCA-3′。β-actin 引物：上游：5′-ACACTGTGGCCCATCTACGAGG-3′，下游：5′-CTTTGCGGATGTCCACGTC-3′。采用 2-△△CT 法处理荧光定量 PCR 数据，以对照组 mRNA 表达水平为

100%对目的基因的 mRNA 表达进行分析。

1.2.5 Western blot 检测人子宫肌瘤细胞中 p53 和 bcl-2 蛋白表达 取对数生长期的原代培养人子宫肌瘤细胞,用硫氢化钠(10^{-4} mol/L)处理 24 h 后,经胰蛋白酶消化后,收集细胞。加入蛋白裂解液 500 μL 裂解细胞 30 min,20 000/min 离心 15 min,收集上清,提取细胞的总蛋白。用 BAC 法测定蛋白质浓度。取 100 μL 蛋白样本加入到 2×SDS 凝胶缓冲液中,煮沸使蛋白变性。在电压为 80 mV 下,6% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳 2 h 分离蛋白。将分离的蛋白转膜至聚偏氟乙稀膜上,丽春红染色观察转移效果。10% 脱脂牛奶室温下封闭 2 h,加入兔抗人 bcl-2 (1∶200)、p53 (1∶200)和 β-actin (1∶200)抗体,4 ℃下过夜。TBST 洗膜 3 次,然后加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗,4 ℃下孵育 4 h,TBST 洗膜 3 次。蛋白质印迹检测试剂盒显示于 X 光片,经显影和定影后,图像分析系统对胶片进行扫描和半定量分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析处理。所有数据以均数±标准差表示。组间比较采用单因素方差分析;两两比较采用 SNK-q 检验。$P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 外源性硫化氢促进人子宫肌瘤细胞凋亡

表 1 所示:与 0 mol/L 硫氢化钠组相比,10^{-4}和 10^{-3} mol/L 硫氢化钠处理人子宫肌瘤细胞 24、48 h 后以剂量依赖的方式增加了细胞的凋亡率(均 $P<0.05$)。与硫氢化钠处理 0 h 组相比,10^{-4}和 10^{-3} mol/L 硫氢化钠处理人子宫肌瘤细胞 24、48 h 后以时间依赖的方式增加了细胞的凋亡率(均 $P<0.05$)。10^{-5} mol/L 硫氢化钠处理 12、24 和 48 h 及 10^{-5}、10^{-4}和 10^{-3} mol/L 硫氢化钠处理 12 h 均没有影响人子宫肌瘤细胞凋亡(均 $P>0.05$)。其最佳的药物浓度和处理时间为 10^{-4} mol/L 硫氢化钠处理 24 h,用于后续的实验。

表 1 不同时间不同浓度外源性硫化氢处理对人子宫肌瘤细胞凋亡的影响(%)

硫氢化钠(mol/L)	0 h	12 h	24 h	48 h
0	3.16 ± 0.53	4.54 ± 0.65	6.31 ± 0.84	8.27 ± 1.04
10^{-5}	3.04 ± 0.24	10.27 ± 1.24	18.74 ± 2.45	25.61 ± 3.14
10^{-4}	4.12 ± 30.38	19.62 ± 2.73	35.15 ± 5.02^{abde}	51.37 ± 6.45^{abdef}
10^{-3}	3.75 ± 0.49	27.53 ± 2.51	44.63 ± 4.69^{abcde}	58.44 ± 6.84^{abcdef}

与 0 mol/L 组比较,a:$P<0.05$;与 10^{-5}mol/L 组比较,b:$P<0.05$;与 10^{-4}mol/L 组比较,c:$P<0.05$;与 0 h 比较,d:$P<0.05$;与 12 h 比较,e:$P<0.05$;与 24 h 比较,f:$P<0.05$

2.2 K_{ATP}通道抑制剂格列本脲拮抗外源性硫化氢诱导的人子宫肌瘤细胞凋亡

用 10 μmol/L K_{ATP}抑制剂格列本脲(Gly)预处理 30 min 后,10^{-4} mol/L 硫氢化钠(NaHS)敷育人子宫肌瘤细胞 24 h。图 1 所示:Gly 本身没有影响人子宫肌瘤细胞的凋亡率,但是却能显著地部分地拮抗 10^{-4} mol/L NaHS 的致凋亡作用($P<0.05$)。

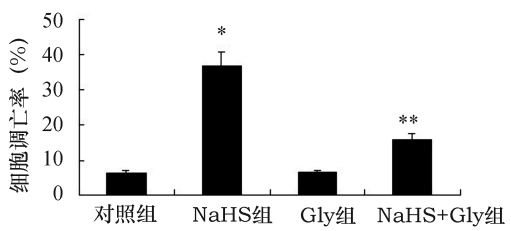

图 1 格列本脲对外源性硫化氢诱导的人子宫肌瘤细胞凋亡的影响 与对照组比较,*:$P<0.05$;与 NaHS 组比较,**:$P<0.05$

2.3 K_{ATP}通道抑制剂格列本脲拮抗外源性硫化氢诱导的子宫肌瘤细胞中 p53 表达的上调和 bcl-2 表达的下调

图 2 所示:与对照组比较,NaHS(10^{-4} mol/L)处理人子宫肌瘤细胞 24 h 后 p53 mRNA 和蛋白的表达均显著增加(均 $P<0.05$),而 bcl-2 mRNA 和蛋白的表达均显著降低(均 $P<0.05$)。K_{ATP}通道开放剂 Gly 本身没有影响人子宫肌瘤细胞中 p53 和 bcl-2 的表达,但是与 NaHS(10^{-4} mol/L)组比较,NaHS + Gly 组 p53 mRNA 和蛋白的表达均显著降低(均 $P<0.05$),而 bcl-2 mRNA 和蛋白的表达均显著增加(均 $P<0.05$)。结果显示 Gly 部分地拮抗 10^{-4} mol/L NaHS 致子宫肌瘤细胞中 p53 表达的上调和 bcl-2 表达的下调。

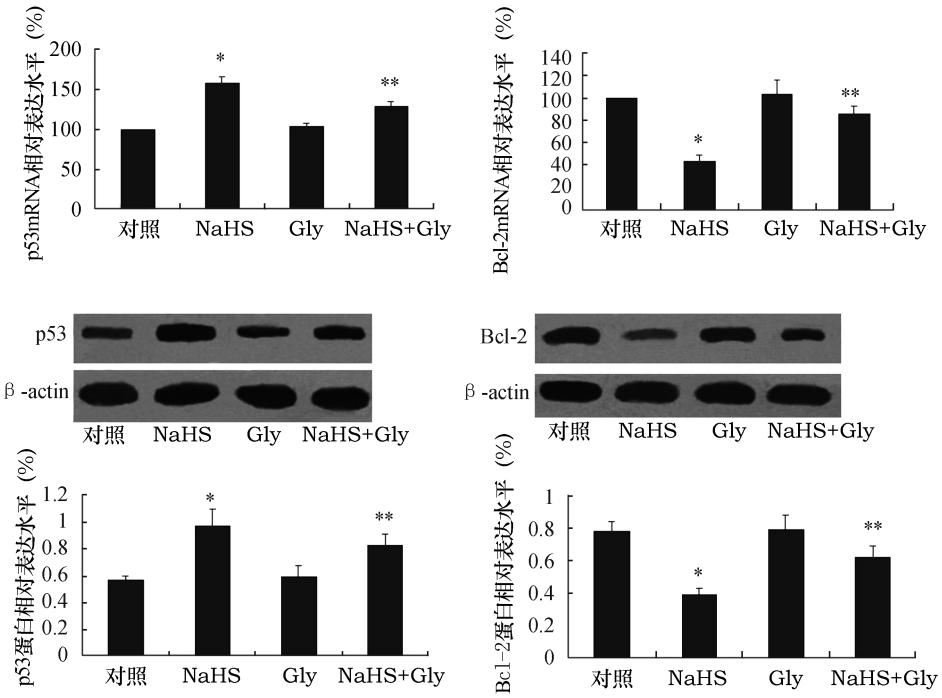

图 2　格列本脲对外源性硫化氢诱导的人子宫肌瘤细胞中 p53 表达的上调和 bcl-2 表达的下调的影响　与对照组比较，*：$P<0.05$；与 NaHS 组比较，**：$P<0.05$

3　讨　　论

子宫肌瘤是育龄期妇女生殖器系统最常见的良性肿瘤之一。临床表现主要为子宫增大、邻近器官压迫症状、腹痛、阴道不规则出血、月经异常以及不孕和流产等[7]。子宫肌瘤是导致子宫切除的主要原因之一，严重危害了育龄妇女的身心健康，因此寻找新的治疗途径具有十分重要的意义。子宫肌瘤的发病机理以及发生发展的分子生物学基础尚不完全清楚，目前研究认为子宫肌瘤是一种激素依赖性疾病。雌、孕激素受体的高表达是子宫肌瘤细胞生物学特性之一[8]。

研究表明 H_2S 和 NO、CO 一样，符合作为细胞内及细胞间信使物质的标准，被认为是第三种气体信号分子。H_2S 可以在哺乳动物细胞中经胱硫醚 β 合成酶、胱硫醚 1 裂解酶和、半胱氨酸转移酶等催化产生[9]。H_2S 在体内存在有两种形式，既气体 H_2S 形式和硫氢化钠（NaHS）形式。NaHS 在体内液体环境中可离解为钠离子和硫氢根离子，而硫氢根离子与体内的氢离子结合生成 H_2S，H_2S 和 NaHS 之间形成一种动态平衡[10]。NaHS 比 H_2S 更容易保证溶液中 H_2S 浓度的稳定和准确度，因此常使用 NaHS 作为外源性 H_2S 的供体。H_2S 的生理和病理生理作用目前尚未完全阐明，它不仅在生理条件下参与了许多机体生理功能的调节，而且还参与许多疾病的病理过程[11-12]。

子宫肌瘤的发生发展与子宫肌瘤细胞的增殖、分化和凋亡的异常密切相关，对细胞增殖和凋亡进行干预是目前肿瘤治疗的一种新策略。H_2S 可以对多种细胞的增殖和凋亡有调节作用，一方面，它可以通过活化细胞周期促进细胞增殖，另一方面，它可以启动细胞凋亡机制诱导细胞死亡，其效应与 H_2S 的剂量和细胞类型有关[13]。本文结果显示硫氢化钠以浓度依赖的方式抑制人子宫肌瘤细胞的增殖促进其细胞凋亡。Chattopadhyay 等[14]发现 H_2S 可通过 NF-κB 信号通路抑制人乳腺癌细胞的增殖诱导其细胞凋亡。孙东升等[15]也研究外源性 H_2S 可以促进人胃癌细胞的凋亡，但是刘安文等[16]的研究结果却显示硫化氢没有影响肝癌细胞的凋亡，却能诱导肝癌细胞增殖。这些矛盾的结果可能与细胞的种类不同有关，详细的机制也有待进一步的研究。

p53 和 bcl-2 蛋白是重要的凋亡调节蛋白，p53 是重要的肿瘤抑制基因，能与 DNA 特异结合，控制着细胞周期的启动。bcl-2 是细胞凋亡线粒体途径中重要的调节因子，bcl-2 可通过多种途径抑制凋亡的发生，是重要的抗凋亡基因。本文结果显示硫氢化钠以浓度依赖的的方式上调了人子宫肌瘤细胞中 p53 mRNA 和蛋白表达水平，而下调了 bcl-2 mRNA 和蛋白的表达。

研究表明 H_2S 是一种作用较强的内源性 ATP 敏感的钾通道(K_{ATP})开放剂。K_{ATP}是一种重要的钾离子通道,广泛分布于全身各个组织器官,如心肌、平滑肌、骨骼肌、垂体和胰腺的 β 细胞等,参与了多种细胞功能的调控,如神经元再生、死亡、细胞周期和细胞凋亡的调控等[17]。K_{ATP}通道开放能对抗氧化应激引起的心肌细胞凋亡[18]。K_{ATP}通道开放可抑制内皮素 1 诱导的血管平滑肌细胞增殖,调节 bcl-2/Bax 表达增加血管平滑肌细胞凋亡[19]。本课题组的实验结果表明 K_{ATP}通道抑制剂格列本脲(Gly)本身没有影响人子宫肌瘤细胞的凋亡率、p53 和 bcl-2 的表达,但部分地拮抗 NaHS 的致凋亡作用以及 NaHS 诱导的子宫肌瘤细胞中 p53 表达的上调和 bcl-2 表达的下调。这些结果表明 H_2S 开放 K_{ATP}通道有关可能是 H_2S 诱导人子宫肌瘤细胞凋亡的机制之一。

总之,外源性 H_2S 诱导子宫肌瘤细胞凋亡,其机制可能与 H_2S 开放 K_{ATP}通道,上调 p53 的表达而下调 bcl-2 的表达有关。

参考文献:

[1] Radzikowska E, Szczepulska-Wójcik E, Langfort R, et al. Benign pulmonary metastasizing leiomyoma uteri. Case report and review of literature[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2012, 80(6): 560-564.

[2] 龚霞红,申清香,刘珏,等. 来曲唑通过下调 bcl-2 和上调 caspase-3 的表达促进人子宫肌瘤细胞调亡[J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(2): 156-160.

[3] Martelli A, Testai L, Marino A, et al. Hydrogen sulphide: biopharmacological roles in the cardiovascular system and pharmaceutical perspectives[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(20): 3325-3336.

[4] 尹蔚兰,何剑琴,唐国华,等. 硫化氢对 MPP + 诱导 PC12 细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 中南医学科学杂志, 2011, 39(1): 7-10.

[5] Chattopadhyay M, Kodela R, Olson KR, et al. NOSH-aspirin (NBS-1120), a novel nitric oxide- and hydrogen sulfide-releasing hybrid is a potent inhibitor of colon cancer cell growth in vitro and in a xenograft mouse model[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 419(3): 523-528.

[6] Guo Q, Jin S, Wang XL, et al. Hydrogen sulfide in the rostral ventrolateral medulla inhibits sympathetic vasomotor tone through ATP-sensitive K^+ channels [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(2): 458-465.

[7] Rice KE, Secrist JR, Woodrow EL, et al. Etiology, diagnosis, and management of uterine leiomyomas [J]. J Midwifery Womens Health, 2012, 57(3): 241-247.

[8] Zhu Y, Zhang T, Xie S, et al. Gestrinone inhibits growth of human uterine leiomyoma may relate to activity regulation of ERα, Src and P38 MAPK[J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66(8): 569-577.

[9] Renga B. Hydrogen sulfide generation in mammals: the molecular biology of cystathionine-β- synthase (CBS) and cystathionine-γ-lyase (CSE) [J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2011, 10(2): 85-91.

[10] Medeiros JV, Bezerra VH, Lucetti LT, et al. Role of K_{ATP} channels and TRPV1 receptors in hydrogen sulfide-enhanced gastric emptying of liquid in awake mice[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 693(1-3): 57-63.

[11] 唐小卿,杨春涛,冯鉴强. 第三种气体信号分子硫化氢的神经保护作用研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(1): 1-5.

[12] Wagner F, Asfar P, Calzia E, et al. Bench-to-bedside review: Hydrogen sulfide——the third gaseous transmitter: applications for critical care[J]. Crit Care, 2009, 13(3): 213.

[13] Chattopadhyay M, Kodela R, Nath N, et al. Hydrogen sulfide-releasing NSAIDs inhibit the growth of human cancer cells: a general property and evidence of a tissue type-independent effect [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(6): 715-722.

[14] Chattopadhyay M, Kodela R, Nath N, et al. Hydrogen sulfide-releasing aspirin suppresses NF-κB signaling in estrogen receptor negative breast cancer cells in vitro and in vivo[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(6): 723-732.

[15] 孙东升,张力. 外源性硫化氢对人胃癌细胞凋亡的影响[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(13): 16-17.

[16] 刘安文,蔡婧,李宝金,等. 硫化氢对人肝癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(10): 825-827.

[17] Clark R, Proks P. ATP-sensitive potassium channels in health and disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 654(1): 165-192.

[18] Facundo HT, de Paula JG, Kowaltowski AJ. Mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels prevent oxidative stress, permeability transition and cell death[J]. J Bioenerg Biomembr, 2005, 37(2): 75-82.

[19] 黄文新,莫碧文,阳耀忠,等. ATP 敏感性钾通道开放对内皮素-1 诱导平滑肌细胞增殖和凋亡的作用[J]. 武汉大学学报:医学版, 2006, 27(6): 711-715.

(此文编辑:蒋湘莲)