

MCI-154 对失血性休克大鼠血管平滑肌钙敏感性的影响及其机制

杨光明 刘良明

【摘要】 目的 探讨新型钙增敏剂 MCI-154 对失血性休克大鼠血管平滑肌钙敏感性的影响及其可能的机制。**方法** 取失血性休克大鼠肠系膜上动脉(SMA),利用离体血管环张力测定技术,用去极化状态下(120 mmol/L K^+)血管环对梯度浓度 Ca^{2+} 的反应来反映钙敏感性。实验分两部分:第一部分观察 MCI-154 对失血性休克大鼠血管平滑肌钙敏感性的影响,第二部分观察 MCI-154 影响失血性休克血管平滑肌钙敏感性与 Rho-激酶、蛋白激酶 C(PKC)、蛋白激酶 G(PKG)的关系。**结果** 失血性休克后 SMA 血管环对 Ca^{2+} 的量-效曲线明显右移,最大收缩力(E_{max})较正常组显著降低($P < 0.01$),MCI-154 可使休克 SMA 血管环对 Ca^{2+} 的量-效曲线进一步右移,且呈一定的剂量依赖关系,提示休克后 SMA 存在钙失敏,MCI-154 进一步降低休克后 SMA 血管环的钙敏感性。MCI-154 可使具有 Rho-激酶激动作用的血管紧张素 I (Ang I)和 PKC 激动剂佛波醇-12-豆蔻酸-13-乙酸酯(PMA)作用下 Ca^{2+} 的量-效曲线明显右移, E_{max} 显著降低($P < 0.01$);PKG 的拮抗剂 KT-5823 可使 MCI-154 对 Ca^{2+} 的量-效曲线明显左移, E_{max} 显著升高($P < 0.01$),提示 MCI-154 降低休克后血管平滑肌钙敏感性可能与 Rho-激酶、PKC、PKG 有关。**结论** 失血性休克可使血管平滑肌钙敏感性降低,MCI-154 可进一步降低这种钙敏感性,其机制可能通过 Rho-激酶、PKC、PKG 来调节失血性休克血管平滑肌的钙敏感性。

【关键词】 休克,失血性; 钙增敏剂; 钙敏感性; Rho-激酶; 蛋白激酶 C; 蛋白激酶 G

Effect of MCI-154 on calcium sensitivity of vascular smooth muscle and its mechanism in hemorrhagic shock in rats YANG Guang-ming, LIU Liang-ming. State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, The Second Department of Research Institute of Surgery, Daping Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: LIU Liang-ming

【Abstract】 Objective To observe the effects of new calcium sensitizer MCI-154 on calcium sensitivity of vascular smooth muscle following hemorrhagic shock (HS) in rats, and to explore its mechanism. **Methods** The superior mesenteric artery(SMA) from HS model of rat was adopted to assay the calcium sensitivity via observing the contraction initiated by Ca^{2+} under depolarizing conditions(120 mmol/L K^+) with isolated organ perfusion system. The experiment was conducted in two parts, the effects of MCI-154 on calcium sensitivity of vascular smooth muscle in HS, and to explore whether MCI-154 could regulate the calcium sensitivity through regulating Rho-kinase, protein kinase C(PKC) and protein kinase G(PKG). **Results** Compared with the normal control group, the cumulative dose-response curve of SMA to Ca^{2+} in shock group was shifted to the right, the maximal contraction to Ca^{2+} was decreased significantly ($P < 0.01$). MCI-154 (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} mol/L) pretreatment further shift the cumulative dose-response curve of Ca^{2+} to the right as compared to shock group ($P < 0.01$). These results suggested that calcium desensitization existed in the vascular smooth muscle following HS, and MCI-154 further decreased the calcium sensitivity. Angiotensin II and phorbol 12-myristate-13-acetate (PMA), the Rho-kinase agonist and PKC agonist, increased the calcium sensitivity, made the cumulative dose-response curve of Ca^{2+} shift to the left. After MCI-154 (10^{-5} mol/L) pretreatment, the dose-response curve of Ca^{2+} was shifted to the right as compared to Ang II and PMA alone group ($P < 0.01$). But, KT-5823, the PKG antagonist, antagonized MCI-154-induced right shift of the dose-response curve of Ca^{2+} . It was suggested that MCI-154 induced the decrease of calcium sensitivity might be related to Rho-kinase, PKC and PKG. **Conclusion** The calcium sensitivity of vascular smooth muscle following HS is significantly decreased, MCI-154 can further decrease calcium sensitivity. MCI-154 may regulate calcium sensitivity of vascular smooth muscle through Rho-kinase, PKC and PKG.

【Key words】 hemorrhagic shock; calcium sensitizer; calcium sensitivity; Rho-kinase; protein kinase C; protein kinase G

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30271266,30370563)

作者单位:400042 重庆,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

通讯作者:刘良明(Email:Liuliangming2002@Yahoo.com)

作者简介:杨光明(1979-),男(汉族),四川省广元市人,硕士研究生。

新型钙增敏剂 MCI-154 是一种作用机制完全不同传统强心药的新型强心药,它主要通过增加心肌收缩系统对 Ca^{2+} 的敏感性来提高心脏的收缩功能。本实验室以前的研究表明, MCI-154 对失血性休克和内毒素休克动物具有较好的治疗作用,能显著提高休克动物的存活率,其机制主要与其心肌细胞的钙增敏有关^[1-3]。但本实验室最新研究结果表明, MCI-154 在增强心脏功能的同时具有扩张血管和降低血管反应性的作用(待发表),其降低血管反应性的机制是否通过调节血管平滑肌钙敏感性发挥作用,尚不清楚,需进一步研究。本实验利用大鼠失血性休克模型,研究 MCI-154 对失血性休克大鼠血管钙敏感性的影响,初步探讨其可能机制。

1 材料与方 法

1.1 材料: Wistar 大鼠 117 只,雌雄各半,体重 $(224.6 \pm 21.7) \text{g}$ 。采用随机分组的方法进行实验。血管紧张素 I (Ang I)、蛋白激酶 C (PKC)、PKC 激动剂佛波醇-12-豆蔻酸-13-乙酸酯 (PMA)、蛋白激酶 G (PKG)、PKG 拮抗剂 KT-5823 和 Rho-激酶抑制剂 HA-1077 均购自 Sigma 公司。

1.2 MCI-154 对失血性休克血管平滑肌钙敏感性的影响

1.2.1 失血性休克模型的复制及血管环的制备: 27 只大鼠中 9 只为正常对照,余 18 只按下述方法复制失血性休克模型。实验前 12 h 禁食,自由饮水,实验当日用戊巴比妥钠 (30mg/kg) 腹腔注射麻醉后,右侧股动脉插管,肝素钠 500U/kg 抗凝,术毕大鼠稳定 10 min,然后经股动脉插管,10 min 内放血至血压 30mm Hg ($1 \text{mm Hg} = 0.133 \text{kPa}$),并维持在此水平 2 h。2 h 后活杀大鼠,取肠系膜上动脉 (SMA),清除周围结缔组织,制成 3 mm 长的血管环。正常大鼠插管放置 2 h 后活杀制备血管环。将血管环分为正常对照组、休克对照组、休克+MCI-154 (10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4}mol/L) 组 3 组,每组 9 个血管环。

1.2.2 钙敏感性的测定: 将 SMA 环悬挂于注有 K-H 液 (Krebs-Henseleit solution) 的 25°C 恒温离体器官灌流浴槽中,并且持续充入体积分数为 95% 的 O_2 和 5% 的 CO_2 混合气体,每 15 min 更换 1 次 K-H 液。K-H 液组成: NaCl 118.0mmol/L , KCl 4.7mmol/L , NaHCO_3 25mmol/L , KH_2PO_4 1.03mmol/L , $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.45mmol/L , CaCl_2 2.5mmol/L , 葡萄糖 11.1mmol/L , pH 7.4。给预初张力 0.5g ,平衡 2 h,待张力曲线平稳后,换用高

K^+ 液 (NaCl 2.7mmol/L , KCl 120.0mmol/L , NaHCO_3 25mmol/L , KH_2PO_4 1.03mmol/L , $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.45mmol/L , 葡萄糖 11.1mmol/L , pH 7.4) 孵育 10~20 min,待张力曲线平稳后,测定血管环对 Ca^{2+} 的反应性。MCI-154 组依次用高 K^+ 液、含不同浓度 MCI-154 (10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 和 10^{-4}mmol/L) 的高 K^+ 液孵育,第一次平衡 2 h 后测定血管环对 Ca^{2+} 的反应性,此后每次平衡 40 min 后给予 MCI-154 孵育 30 min,再测定血管环对 Ca^{2+} 的反应性。血管环张力通过张力传感器连接至八道生理记录仪记录 (Power Lab, 澳大利亚 AD Instrument 公司)。

按累积浓度法向浴槽内的高 K^+ 液中依次加入 Ca^{2+} ,使其终浓度分别为 3×10^{-5} 、 10^{-4} 、 3×10^{-4} 、 10^{-3} 、 2×10^{-3} 、 6×10^{-3} 、 10^{-2} 、 $3 \times 10^{-2} \text{mmol/L}$,以血管环单位组织湿重的张力 (g/mg) 为量化标准,制作量-效曲线,用曲线拟合法求半数有效浓度 (EC_{50}),用 Ca^{2+} 的 $-\lg[\text{EC}_{50}]$ (pD_2) 和最大收缩力 (E_{max}) 以及量-效曲线评价血管的钙敏感性。

1.3 MCI-154 调节失血性休克血管平滑肌细胞钙敏感性的可能机制: 90 只大鼠按照上述方法复制失血性休克模型及制备 SMA 环,将其中的 72 个 SMA 环随机分为休克对照组、休克+MCI-154 组、休克+Ang I 组、休克+Ang I +MCI-154 组、休克+PMA 组、休克+PMA +MCI-154 组、休克+KT-5823 组、休克+KT-5823 +MCI-154 组 8 组,每组 9 个。将 SMA 环挂于注有 K-H 液的浴槽中平衡 2 h,换用高 K^+ 液孵育至张力曲线平稳,然后分别用 Ang I (10^{-9}mol/L)、KT-5823 (10^{-6}mol/L)、PMA (10^{-7}mol/L) 孵育 10 min; Ang I +MCI-154 组和 PMA +MCI-154 组先用 MCI-154 (10^{-5}mol/L) 孵育 30 min,再分别加入 Ang I 和 PMA 孵育 10 min; KT-5823 +MCI-154 组先用 KT-5823 孵育 10 min,再加入 MCI-154 孵育 30 min。观察血管环对 Ca^{2+} 的收缩反应,制作量-效曲线,曲线拟合法求 EC_{50} ,用 Ca^{2+} 的 pD_2 和 E_{max} 以及量-效曲线评价血管的钙敏感性。

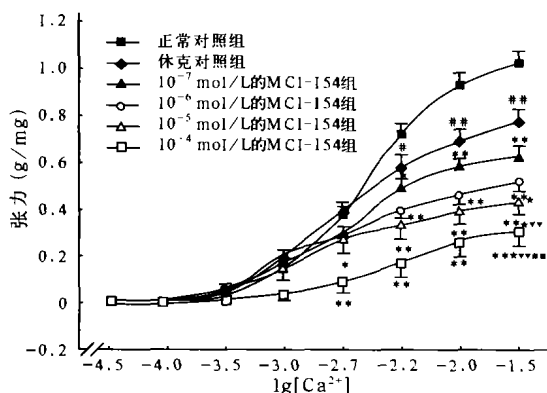
因 Ang I 不是 Rho-激酶的特异激动剂,为证实 Ang I (10^{-9}mol/L) 主要通过激活 Rho-激酶来影响钙敏感性,本实验中增设了休克+Rho-激酶抑制剂 HA-1077 组、休克+HA-1077 + Ang I 组,每组 9 个 SMA 环。按前面叙述的方法将 SMA 环依次用 K-H 液、高 K^+ 液孵育后,再用 HA-1077 (10^{-6}mol/L) 孵育 10 min, HA-1077 + Ang I 组先

用 HA-1077 预孵 10 min,再用 Ang II 孵育 10 min,观察血管环对 Ca²⁺的收缩反应。

1.4 数据处理及统计学分析:所有数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MCI-154 对失血性休克血管平滑肌钙敏感性的影响(图 1):失血性休克发生后 SMA 环 Ca²⁺的量-效曲线明显右移,Emax 较正常对照组明显降低,由正常对照组的(1.023 8±0.059 4)g/mg 降至休克后的(0.769 2±0.054 7)g/mg ($P<0.01$)。MCI-154 可使休克 SMA 环对 Ca²⁺的量-效曲线进一步右移,Emax 进一步降低,且呈一定剂量依赖关系,10⁻⁷、10⁻⁶、10⁻⁵和 10⁻⁴mol/L 4 个 MCI-154 组的 Emax 分别为休克组的(79.8±4.4)%、(65.5±5.4)%、(54.6±4.8)%和(37.2±8.6)%(P 均<0.01),MCI-154 各剂量组间差异也均非常显著(P 均<0.01)。各组间 pD₂ 无显著差异。



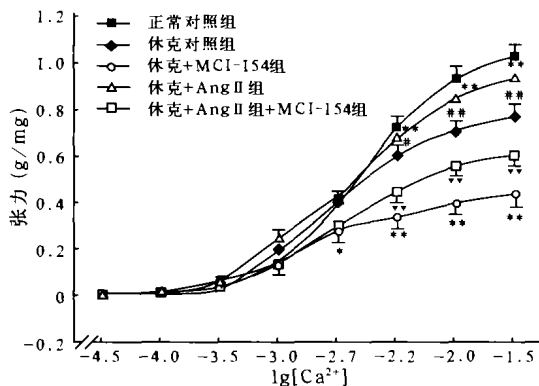
注:与同浓度 Ca²⁺刺激下的正常对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与同浓度 Ca²⁺刺激下的休克对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 10⁻⁷ mol/L MCI-154 组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 10⁻⁶ mol/L MCI-154 组比较: ▼ $P<0.01$;与 10⁻⁵ mol/L MCI-154 组比较: ■ $P<0.01$

图 1 MCI-154 对失血性休克大鼠 SMA 环钙敏感性的影响
Figure 1 Effects of MCI-154 on calcium sensitivity of SMA in HS rats

2.2 Rho-激酶、PKC 和 PKG 对 MCI-154 调节失血性休克血管平滑肌细胞钙敏感性的作用

2.2.1 MCI-154 对 Ang II 引起失血性休克 SMA 环钙敏感性作用的影响(图 2):Ang II (10⁻⁹ mol/L) 可以使休克 SMA 环对 Ca²⁺的敏感性升高,表现为其量-效曲线明显左移,Emax 升高,从休克组的(0.769 2±0.054 7)g/mg 升至 Ang II 组(0.933 3±0.043 3)g/mg ($P<0.01$);MCI-154 (10⁻⁵ mol/L) 能部分拮抗 Ang II 诱导的 SMA 环对钙的敏感性升

高,使 Ang II 诱导的 Emax 显著降低。

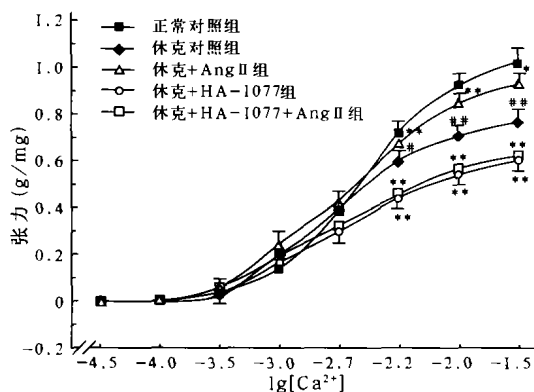


注:与同浓度 Ca²⁺刺激下的正常对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与同浓度 Ca²⁺刺激下的休克对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与同浓度 Ca²⁺刺激下的休克+Ang II 组比较: ▼ $P<0.01$

图 2 MCI-154 对 Ang II 引起失血性休克大鼠 SMA 环钙敏感性作用的影响

Figure 2 Effects of MCI-154, Ang II and MCI-154 plus Ang II on calcium sensitivity of SMA in HS rats

2.2.2 Rho-激酶对失血性休克大鼠 SMA 环钙敏感性的影响(图 3):Rho-激酶的拮抗剂 HA-1077 (10⁻⁶ mol/L) 可降低休克 SMA 环对钙的敏感性,表现为 Ca²⁺量-效曲线明显右移,Emax 显著降低 ($P<0.01$),由休克组的(0.769 2±0.054 7)g/mg 降至 HA-1077 组的(0.601 8±0.038 2)g/mg;同时,HA-1077 预处理可取消 Ang II 诱导的 Ca²⁺量-效曲线左移,Emax 水平降低 ($P<0.01$),休克+HA-1077+Ang II 组与休克对照组比较差异非常显著 ($P<0.01$),与休克+HA-1077 组相比无显著性差异 ($P>0.05$),与 Ang II +MCI-154 组相比也无显著差异 ($P>0.05$)。各组 pD₂ 均无明显变化。

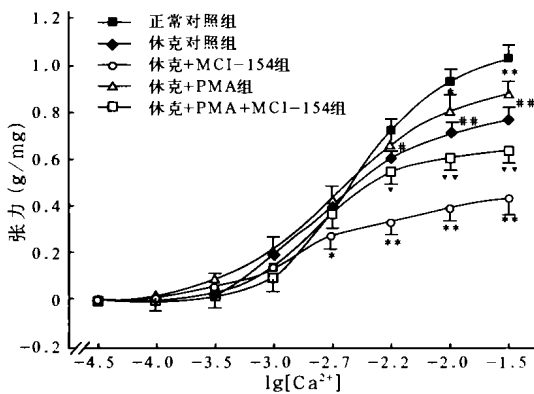


注:与同浓度 Ca²⁺刺激下的正常对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与同浓度 Ca²⁺刺激下的休克对照组比较: ** $P<0.01$

图 3 HA-1077 预处理下的 Ang II 对失血性休克大鼠 SMA 环钙敏感性的影响

Figure 3 Effect of Ang II, HA-1077 and Ang II plus HA-1077 on the calcium sensitivity of SMA in HS rats

2.3 MCI-154 对 PMA 引起失血性休克 SMA 环钙敏感性作用的影响(图 4): PMA (10^{-7} mol/L) 也可使休克 SMA 环对 Ca^{2+} 的量-效曲线明显左移, E_{max} 显著升高, 从休克组的 ($0.769 2 \pm 0.054 7$) g/mg 升到休克+PMA 组的 ($0.875 7 \pm 0.051 2$) g/mg ($P < 0.01$); MCI-154 能部分拮抗 PMA 诱导的 Ca^{2+} 量-效曲线左移, 降低 PMA 的 E_{max} , 从 PMA 组的 ($0.875 7 \pm 0.051 2$) g/mg 降至 MCI-154 预处理组的 ($0.637 9 \pm 0.056 8$) g/mg ($P < 0.01$).



注: 与同浓度 Ca^{2+} 刺激下的正常对照组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与同浓度 Ca^{2+} 刺激下的休克对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与同浓度 Ca^{2+} 刺激下的休克+PMA 组比较: $\nabla P < 0.05$, $\nabla\nabla P < 0.01$

图 4 MCI-154 对 PMA 对失血性休克大鼠 SMA 环钙敏感性作用的影响

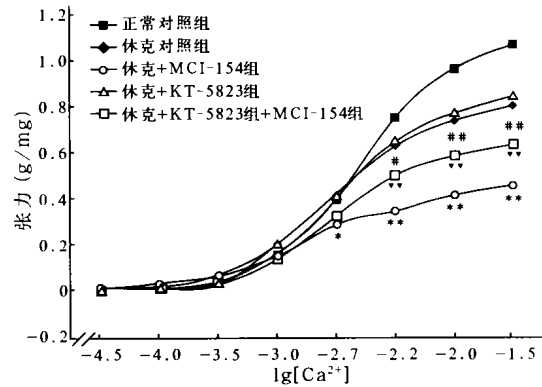
Figure 4 Effect of MCI-154, PMA and MCI-154 plus PMA on the calcium sensitivity of SMA in HS rats

2.4 KT-5823 对 MCI-154 引起失血性休克大鼠 SMA 钙敏感性作用的影响(图 5): 10^{-6} mol/L 的 KT-5823 可使休克 SMA 环的 Ca^{2+} 量-效曲线轻微左移, E_{max} 较休克对照组略高, 无显著性差异; MCI-154 使休克 SMA 环对 Ca^{2+} 量-效曲线明显右移, E_{max} 显著降低; KT-5823 能使 MCI-154 对 Ca^{2+} 量-效曲线明显左移, E_{max} 从休克+MCI-154 组的 ($0.433 1 \pm 0.058 5$) g/mg 升至 KT-5823 预处理组的 ($0.608 3 \pm 0.033 0$) g/mg ($P < 0.01$). 各組间 pD_2 均无显著性差异。

3 讨论

钙增敏剂 MCI-154 是吡嗪酮类衍生物, 它不通过增加细胞内游离钙浓度, 而是通过增加心肌收缩系统对钙的敏感性即钙增敏作用而促进心肌细胞收缩, 被列为新型钙增敏强心药^[4,5]。

有研究表明, 内毒素休克和失血性休克后, 心肌细胞内的 Ca^{2+} 浓度 ($[Ca^{2+}]_i$) 显著升高(即钙超载), 心肌的收缩功能却明显下降, 这是由于心肌细胞收



注: 与同浓度 Ca^{2+} 刺激下的正常对照组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与同浓度 Ca^{2+} 刺激下的休克组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与同浓度 Ca^{2+} 刺激下的休克+MCI-154 组比较: $\nabla\nabla P < 0.01$

图 5 KT-5823 对 MCI-154 对失血性休克大鼠 SMA 钙敏感性作用的影响

Figure 5 Effect of KT-5823, MCI-154 and KT-5823 plus MCI-154 on the calcium sensitivity of SMA in HS rats

缩蛋白对 Ca^{2+} 敏感性降低所致^[6]。本实验室首先将 MCI-154 用于抗休克治疗的研究, 显示出较为理想的治疗效果^[2,3,7]。而且 MCI-154 对失血性休克和内毒素性休克均有较好的治疗效果, 它可以显著改善休克动物的心血管功能, 而不进一步加重心肌钙稳态失衡及心肌细胞内钙超载的程度^[1]。近年来有研究证实, 休克时血管对血管活性药物的反应性降低(血管低反应性)是导致血压持续下降、重要生命器官灌流量不足乃至休克难以治疗的重要原因之一^[8]; 而血管平滑肌对 Ca^{2+} 敏感性降低(钙失敏)参与了血管低反应性的形成。本实验室的最新研究表明, MCI-154 在强心的同时具有降低血管反应性的作用, 根据 MCI-154 在心肌细胞中钙增敏特性, 结合本实验室既往的研究结果及文献资料, 我们推测, MCI-154 可能通过影响血管平滑肌细胞的钙敏感性来调节血管的反应性。

在本实验中利用大鼠失血性休克模型观察了 MCI-154 对失血性休克大鼠血管钙敏感性的影响, 并以 Rho-激酶、PKC、PKG 的激动剂或抑制剂为工具药, 初步探讨了 MCI-154 影响休克时血管平滑肌钙敏感性的可能机制。结果显示, 失血性休克使血管平滑肌钙敏感性显著降低, MCI-154 可进一步降低血管平滑肌的钙敏感性, 且具有一定的剂量依赖性。血管环实验显示, 正常状态下的 SMA 环在 Ca^{2+} 刺激下可产生 $1.023 8$ g/mg 的最大张力, 休克时降至 $0.769 2$ g/mg, 为正常组的 75.1%; 而用 MCI-154 处理后, 最大张力随 MCI-154 浓度

的增加而下降,如以休克组 E_{max} 为 100% 作基础, 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} mol/L MCI-154 组的 E_{max} 分别为休克组的 79.8%、65.5%、54.6% 和 37.2%。结合本实验室前期研究结果,休克后血管平滑肌存在钙敏感性下降,说明血管平滑肌对钙的敏感性下降在休克血管低反应性中发挥了重要作用^[9],提示 MCI-154 可能通过下调失血性休克后血管平滑肌的钙敏感性来发挥其降低血管反应性的作用。PMA 和 KT-5823 分别是特异的 PKC 激动剂和 PKG 拮抗剂, MCI-154 可显著降低 PMA 诱导的 SMA 环对 Ca^{2+} 的收缩反应, KT-5823 可拮抗 MCI-154 诱导的 SMA 对钙的敏感性降低,提示 MCI-154 可能通过 PKC 和 PKG 来调节钙敏感性。Ang I 不是 Rho-激酶的特异激动剂,可通过激活多条胞内信号转导通路来调节血管舒缩功能^[10]。故本实验中采用了 10^{-9} mol/L Ang I, 此浓度的 Ang I 无明显增高 $[Ca^{2+}]_i$ 的作用,与静息状态下的浓度相当^[11],因此可以排除 Ang I 通过增高 $[Ca^{2+}]_i$ 来促进血管收缩的可能。此外,我们用 Rho-激酶拮抗剂 HA-1077 预处理后再加入 Ang I 孵育,表明 HA-1077 可完全阻断 Ang I (10^{-9} mol/L) 的钙增敏作用,进一步证实了 10^{-9} mol/L Ang I 调节血管平滑肌钙敏感性的作用主要是通过激活 Rho-激酶来实现的。MCI-154 可以显著抑制 Ang I 诱导 SMA 对 Ca^{2+} 的收缩反应增加,并且其抑制程度与 HA-1077 组和 HA-1077+Ang I 组相当,提示 MCI-154 调节失血性休克大鼠血管平滑肌的钙敏感性还可能与 Rho-激酶有关。

本实验结果显示, MCI-154 可以降低休克血管对钙的敏感性,其作用机制可能与 Rho-激酶、PKC、PKG 等有关,但它是通过影响这些激酶分子

的活性还是影响它们的蛋白表达水平来调节血管平滑肌细胞的钙敏感性,尚需进一步研究阐明。

参考文献:

- 1 Mei J M, Hu D Y, Chen H S, et al. Effect of MCI-154, a calcium sensitizer on calcium sensitivity of myocardial fibers in endotoxic shock rats[J]. Shock, 2000, 14: 652-656.
- 2 Mei J M, Hu D Y, Chen H S, et al. Effects of MCI-154, a calcium sensitizer, on cardiac dysfunction in endotoxic shock in rabbits[J]. Shock, 2000, 13: 459-463.
- 3 殷作明, 胡德耀, 刘良明, 等. 新型钙增敏剂 MCI-154 对失血性休克大鼠的治疗作用[J]. 西藏科技, 1999, 2: 76-79.
- 4 Kitada Y, Narimatsu A, Matsumura N, et al. Increase in Ca^{2+} sensitivity of the contractile system by MCI-154, a novel cardiotoxic agent, in chemically skinned fibers from the guinea pig papillary muscles [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1987, 243: 633-638.
- 5 刘良明, 胡德耀. 抗休克药物研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 377-379.
- 6 Vlement O, Kuo J F. Protein kinase C mediated phosphorylation of troponin I and C protein in isolated myocardial cells is associated with inhibition of myofibrillar actomyosin Ma ATPase [J]. J Biol Chem, 1993, 268: 2705-2711.
- 7 殷作明, 胡德耀, 刘良明. 新型钙增敏剂吡嗪酮对低血容量性休克大鼠肝脏结构与功能的影响[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 354-357.
- 8 刘良明, 胡沛红. 严重创伤休克的液体复苏新进展[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 314-316.
- 9 刘良明, 开丽, 周荣, 等. 休克血管低反应性的发生机制与规律研究[A]. 2004 海峡两岸创伤医学论坛暨第十一届全国创伤学术交流会议论文摘要选编[C]. 乌鲁木齐: 中华医学会创伤学会, 2004. 203-204.
- 10 Touyz R M, Berry C. Recent advances in angiotensin I signaling[J]. Braz J Med Biol Res, 2002, 35: 1001-1015.
- 11 Touyz R M, El Mabrouk M, He G, et al. Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase inhibition attenuates angiotensin I-mediated signaling and contraction in spontaneously hypertensive rat vascular smooth muscle cells[J]. Circ Res, 1999, 84: 505-515.

(收稿日期: 2004-10-24 修回日期: 2004-11-20)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅 2005 年《中国危重病急救医学》杂志

《中国危重病急救医学》杂志系中华医学会和天津市天和医院主办的中华医学会系列杂志,是我国急救医学界权威性学术期刊,为中文核心期刊和中国科技核心期刊。本刊为月刊,每月 10 日出版,国际通用 16 开大版本,内文用 80 克铜版纸印刷,内容丰富,且适合各种病理图片印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2005 年的订阅手续。邮发代号: 6-58; 定价: 7.8 元/期,全年 93.6 元。

订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国危重病急救医学》杂志已进入美国 NLM《MEDLINE》、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”和“em120.com 危重病急救在线”。投本论论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。本刊设有各种栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。

地址: 天津市和平区睦南道 122 号天和医院内; 邮编: 300050。

(本刊编辑部)