

Cx43 对胆总管结扎大鼠心肌损伤的负向调控作用及其机制

王晓玉^{1,2} 吕琳¹ 杨瀚^{2,3} 祝琳¹ 董胜男¹ 董河¹

(1 青岛大学附属医院麻醉科, 山东 青岛 266075; 2 青岛大学医学部; 3 青岛大学附属医院泌尿外科)

[摘要] 目的 探讨缝隙连接蛋白 43(Cx43)在胆总管结扎(CBDL)引起的大鼠心肌损伤中的作用及其分子机制。方法 将 18 只 SD 大鼠随机分为假手术组、CBDL 组及 Cx43 抑制剂组,每组 6 只。假手术组大鼠行胆总管游离术,CBDL 组大鼠游离、结扎并切断胆总管,Cx43 抑制剂组大鼠术前 24 h 通过尾静脉单次注射 25 mg/kg 的 Gap 26 后,游离、结扎并切断胆总管。三组大鼠饲养至术后第 14 天时采用心脏超声检查评估心脏射血分数(EF)、缩短分数(FS)和心率(HR);随后测定三组大鼠血清总胆红素(TBil)、苯丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶-MB(CK-MB)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性及丙二醛(MDA)水平;取三组大鼠心脏组织行 HE 染色和 Masson 染色;采用免疫印迹实验检测心脏组织中 Cx43、Wnt 3 α 、 β -catenin 蛋白的水平。结果 心脏超声检查结果显示,CBDL 组、Cx43 抑制剂组大鼠心脏 EF、FS、HR 均显著低于假手术组($F=22.95\sim 43.55, t=5.10\sim 9.32, P<0.05$)。血生化及氧化应激指标检测结果显示,与假手术组相比,CBDL 组、Cx43 抑制剂组大鼠血清中 TBil、AST、ALT、LDH、CK-MB、MDA、GSH-PX 水平显著升高,SOD 的水平显著降低($F=19.29\sim 100.60, t=3.67\sim 13.72, P<0.05$)。HE 染色及 Masson 染色结果显示,CBDL 组和 Cx43 抑制剂组大鼠发生心肌损伤及心肌间质纤维化。免疫印迹实验结果显示,与假手术组相比,CBDL 组和 Cx43 抑制剂组大鼠心脏组织中 Cx43 水平显著下降,Wnt 3 α 、 β -catenin 水平显著升高($F=28.50\sim 70.07, t=4.32\sim 11.79, P<0.05$);与 CBDL 组相比,Cx43 抑制剂组大鼠心脏组织中 Cx43 水平显著下降,Wnt 3 α 、 β -catenin 水平显著升高($t=4.95\sim 5.20, P<0.05$)。结论 CBDL 大鼠心脏组织中 Cx43 下调可负向调控激活 Wnt 3 α / β -catenin 通路,导致大鼠心肌组织损伤加剧及心脏功能下降。

[关键词] 心脏损伤;胆道疾病;胆总管;结扎术;纤维化;连接蛋白 43;Wnt 信号通路; β 连环素

[中图分类号] R541;R575

[文献标志码] A

The negative regulatory effect of connexin 43 on myocardial injury in rats with common bile duct ligation and its mechanism

WANG Xiaoyu, LYU Lin, YANG Han, ZHU Lin, DONG Shengnan, DONG He (Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266075, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the role and molecular mechanism of connexin 43 (Cx43) in rats with myocardial injury induced by common bile duct ligation (CBDL). **Methods** A total of 18 Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham-operation group, CBDL group, and Cx43 inhibitor group, with 6 rats in each group. The rats in the sham-operation group were given isolation of the common bile duct, those in the CBDL group were given isolation, ligation, and cutting of the common bile duct, and those in the Cx43 inhibitor group were given a single injection of 25 mg/kg Gap 26 via the caudal vein at 24 h before surgery, followed by the isolation, ligation, and cutting of the common bile duct. The rats in all three groups were reared to day 14 after surgery, and echocardiography was used to evaluate ejection fraction (EF), fractional shortening (FS), and heart rate (HR); the three groups were measured in terms of serum total bilirubin (TBil), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase-MB (CK-MB), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX) activity, and malondialdehyde (MDA); HE staining and Masson staining were performed for heart tissues samples collected from the three groups; Western blotting was used to measure the levels of Cx43, Wnt 3 α , and β -catenin in heart tissue. **Results** Echocardiography showed that the CBDL group and the Cx43 inhibitor group had significantly lower cardiac EF, FS, and HR than the sham-operation group ($F=22.95-43.55, t=5.10-9.32, P<0.05$). Measurement of blood biochemical parameters and oxidative stress indicators showed that compared with the sham-operation group, the CBDL group and the Cx43 inhibitor group had significant increases in serum TBil, AST, ALT, LDH, CK-MB, MDA, and GSH-PX and a significant reduction in SOD ($F=19.29-100.60, t=3.67-13.72, P<0.05$). HE staining and Masson staining showed myocardial injury and myocardial interstitial fibrosis in the CBDL group and the Cx43 inhibitor group. Western blotting showed that compared with the sham-operation group, the CBDL group and the Cx43 inhibitor group had a significant reduction in the level of Cx43 and significant increases in the levels

of Wnt 3 α and β -catenin in heart tissue ($F=28.50-70.07, t=4.32-11.79, P<0.05$); compared with the CBDL group, the Cx43 inhibitor group had a significant reduction in Cx43 and significant in-

[收稿日期] 2024-03-27; **[修订日期]** 2024-05-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81902001)

[通讯作者] 董河, Email: dongh@qdu.edu.cn

creases in Wnt 3 α and β -catenin in heart tissue ($t=4.95-5.20, P<0.05$). **Conclusion** Downregulation of Cx43 in the heart tissue of rats with CBDL can negatively regulate activation of the Wnt 3 α / β -catenin pathway, thereby leading to the aggravation of myocardial injury and the reduction in cardiac function.

[KEY WORDS] Heart injuries; Biliary tract diseases; Common bile duct; Ligation; Fibrosis; Connexin 43; Wnt signaling pathway; Beta catenin

因肝外胆道梗阻而出现黄疸的患者通常伴发多器官功能障碍^[1],且常伴有血流动力学不稳定^[2]。GREEN^[3]报道了高胆汁酸血症患者左室功能受损,并提出“黄疸型心脏”。黄疸型心脏表现为心肌收缩功能受抑制^[4],但目前黄疸引起的心脏损伤机制尚不清楚。缝隙连接蛋白 43(Cx43)参与心肌损伤的病理生理过程^[5],心肌损伤会引起心肌细胞膜上 Cx43 发生重构及表达量下降,导致心律失常^[6]。研究发现 Cx43 蛋白及 Wnt 3 α / β -catenin 信号转导通路在心肌纤维化发展过程当中发挥重要作用,两者间存在串扰功能^[7-8]。以往研究发现,Wnt 3 α / β -catenin 信号转导通路在心肌组织 Cx43 水平调节中发挥重要作用^[9],但也有研究显示 Cx43 作为上游调控因子,负向调节 Wnt 3 α / β -catenin 通路的通道非依赖性作用^[8]。尽管已有研究证明 Cx43 影响 Wnt 3 α / β -catenin 信号转导通路,但在胆总管结扎(CBDL)大鼠心脏损伤过程中其具体作用机制尚未明确。本研究通过建立 CBDL 大鼠模型,探究 Cx43 调控 Wnt 3 α / β -catenin 信号转导通路引起大鼠心脏损伤的作用及其机制,以便为临床治疗黄疸型心脏损伤提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

在标准实验条件下饲养健康雄性成年 SD 大鼠 18 只,体质量约(200 \pm 20)g,将大鼠随机分为假手术组、CBDL 组和 Cx43 抑制剂组,每组 6 只,均饲养 14 d。使用异氟烷麻醉三组大鼠,假手术组大鼠经上腹正中切口开腹,游离显露胆总管后不进行胆总管结扎,逐层关腹;CBDL 组大鼠开腹后游离暴露胆总管,用 4-0 号线双重结扎胆总管,结扎中间处切断胆总管后逐层关腹;Cx43 抑制剂组大鼠术前 24 h 通过尾静脉单次注射 25 mg/kg 的 Gap 26,游离、结扎并切断胆总管步骤同 CBDL 组。术后三组大鼠均饲养 14 d。

1.2 超声心动图检测三组大鼠心功能指标

术后饲养至第 14 天时,使用异氟烷麻醉三组大鼠,用小动物超声成像系统(VINNO 6 LAB)对大鼠行经胸超声心动图检查,通过胸骨旁短轴和长轴

视图获得二维及 M 型超声心动图图像,测量大鼠心脏缩短分数(FS)、射血分数(EF)和心率(HR)。

1.3 三组大鼠血清生化指标及氧化应激指标检测

心脏超声检查后按照常规方式颈椎脱臼处死三组大鼠,取下腔静脉血约 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,使用全自动动物生化分析仪(BS-240VET)测定大鼠血清当中总胆红素(TBil)、苯丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)及肌酸激酶-MB(CK-MB)水平;使用超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)及丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所)分别测定大鼠血清中 SOD、GSH-PX 及 MDA 水平。

1.4 三组大鼠心肌组织 HE 及 Masson 染色

将三组大鼠下腔静脉取血后,迅速打开胸腔摘取心脏。使用 PBS 冲洗后,取部分心肌组织固定于 4%多聚甲醛中,石蜡包埋后切片,进行 HE 和 Masson 染色,观察心肌组织病理变化。剩余心脏组织保存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中备用。

1.5 免疫印迹法检测三组大鼠心肌组织中 Cx43、Wnt 3 α 、 β -catenin 蛋白水平

称取三组大鼠心肌组织各 30 mg,分别使用 300 μ L RIPA 裂解液冰上裂解 30 min,利用超声波仪将组织完全溶解至超细胞裂解产物,静置 10 min 后,以 12 000 r/min 离心 10 min,取上清液,采用 BCA 法进行蛋白含量的测定。取 30 μ g 蛋白样品用 10% SDS-PAGE 电泳后,移至 PVDF 膜上,用 5%的脱脂奶粉在室温下封闭 1 h,将膜分别与一抗 Cx43(1:1 000)、Wnt 3 α (1:1 000)、 β -catenin(1:2 000)和 GAPDH(1:5 000)抗体在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜,随后再与二级 HRP 偶联抗体(1:10 000)在室温下孵育 1 h。以 GAPDH 作为内参,使用 ECL 化学发光试剂盒显影蛋白条带,并用 Image J 软件分析条带的灰度值,目的蛋白相对表达量为目的蛋白灰度值与内参灰度值之比。

1.6 统计学分析

采用 GraphPadPrism 8 软件对本研究数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较

采用 Bonferroni 法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组大鼠心脏功能指标比较

三组大鼠心脏 EF、FS、HR 比较差异有显著性 ($F = 22.95 \sim 43.55, P < 0.05$)；其中与假手术组相比,CBDL 组、Cx43 抑制剂组大鼠心脏 EF、FS、HR 均显著下降 ($t = 5.10 \sim 9.32, P < 0.05$)；与 CBDL 组相比,Cx43 抑制剂组大鼠心脏 HR 显著下降 ($t = 4.22, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组大鼠心功能相关指标比较 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	EF($\%$)	FS($\%$)	HR(f/min^{-1})
假手术组	83.49 ± 5.53	47.67 ± 6.30	437.00 ± 30.72
CBDL 组	69.46 ± 4.60	34.19 ± 3.52	364.40 ± 23.39
Cx43 抑制剂组	62.02 ± 2.81	31.90 ± 2.22	304.40 ± 5.23

2.2 三组大鼠血清生化指标及氧化应激指标比较

三组大鼠血清中 TBil、AST、ALT、LDH、CK-MB、MDA、GSH-PX、SOD 水平比较差异均有显著

性 ($F = 19.29 \sim 100.60, P < 0.05$)；其中与假手术组相比,CBDL、Cx43 抑制剂组大鼠血清 TBil、AST、ALT、LDH、CK-MB、MDA、GSH-PX 水平均显著升高,血清 SOD 的水平显著降低 ($t = 3.67 \sim 13.72, P < 0.05$)；与 CBDL 组相比,Cx43 抑制剂组大鼠血清 TBil、ALT、LDH、CK-MB、MDA、GSH-PX 水平均显著升高,血清 SOD 水平显著降低 ($t = 3.76 \sim 6.24, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 三组大鼠心肌组织 HE 染色和 Masson 染色结果比较

HE 及 Masson 染色结果显示,假手术组大鼠心肌结构有序,肌纤维结构清晰,无异常；CBDL 组大鼠心肌纤维结构模糊,出现部分萎缩,细胞间隙增大,心肌细胞肿胀,间质小血管轻度扩张并少量充血,少量炎症细胞浸润,肌纤维排列混乱,部分纤维断裂及胶原纤维增加；Cx43 抑制剂组大鼠心肌组织萎缩较重,细胞间隙增大更明显,细胞肿胀加重,间质血管扩张及充血更明显,炎症细胞浸润增多,且心肌纤维化面积范围更广。见图 1。

表 2 三组大鼠血清生化指标及氧化应激指标比较 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	TBil($c/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST($z/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT($z/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	LDH($z/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	CK-MB($z/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	GSH-PX($z/\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD($z/\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$)	MDA($c/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
假手术组	30.00 ± 0.00	65.85 ± 5.15	41.70 ± 6.47	344.60 ± 19.45	44.10 ± 2.35	173.30 ± 2.54	183.70 ± 0.92	3.26 ± 1.18
CBDL 组	120.70 ± 16.93	408.80 ± 5.25	125.50 ± 23.04	743.50 ± 28.39	481.90 ± 79.83	339.80 ± 29.97	92.79 ± 9.92	22.32 ± 2.52
Cx43 抑制剂组	63.60 ± 9.50	398.50 ± 61.00	70.67 ± 16.48	1 268.00 ± 210.90	1 116.00 ± 211.70	547.90 ± 104.50	58.54 ± 16.58	38.27 ± 10.29

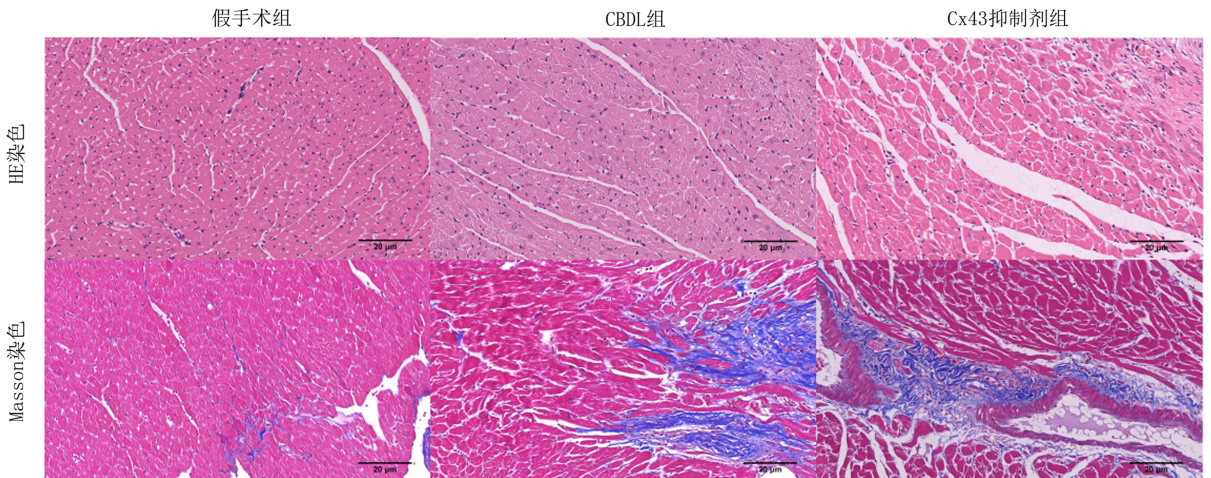


图 1 三组大鼠心肌组织 HE 染色及 Masson 染色结果 (400 倍)

2.4 三组大鼠心肌组织中 Cx43、Wnt 3 α 、 β -catenin 蛋白表达水平比较

免疫印迹法结果显示,三组大鼠心肌组织中 Cx43、Wnt 3 α 、 β -catenin 蛋白表达水平差异均有显著性 ($F = 28.50 \sim 70.07, P < 0.05$)；其中与假手术组

相比,CBDL、Cx43 抑制剂组大鼠心肌组织中 Wnt 3 α 和 β -catenin 水平显著升高,Cx43 水平显著下降 ($t = 4.32 \sim 11.79, P < 0.05$)；与 CBDL 组相比,Cx43 抑制剂组大鼠心肌组织中 Cx43 进一步下降,Wnt 3 α 、 β -catenin 则进一步升高 ($t = 4.95 \sim 5.20, P <$

0.05)。见图 2、表 3。

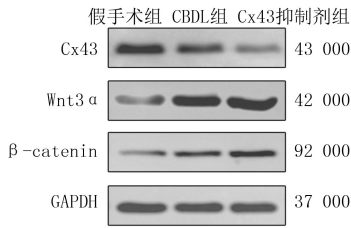


图 2 三组大鼠心肌组织中 Cx43、Wnt 3α、β-catenin 蛋白免疫印迹结果

表 3 三组大鼠心肌组织中 Cx43、Wnt 3α、β-catenin 蛋白表达水平比较 (n=6, x±s)

组别	Cx43	Wnt 3α	β-catenin
假手术组	0.82±0.11	0.56±0.08	0.30±0.06
CBDL 组	0.50±0.07	0.88±0.10	0.66±0.07
Cx43 抑制剂组	0.16±0.05	1.11±0.09	0.93±0.07

3 讨 论

相关研究结果表明 CBDL 会导致心肌损伤^[3]。1986 年 GREEN 等^[3]通过结扎狗的胆总管,发现狗的左心室功能受损,提出“黄疸型心脏”的概念。近年来研究显示黄疸与心脏功能受损直接相关^[2-4]。有研究表明,Cx43 蛋白及 Wnt 3α/β-catenin 信号转导通路在心肌纤维化的发展中起重要作用^[7-8],但上述蛋白及通路在黄疸型心脏的病理机制中研究较少。本研究通过建立 CBDL 大鼠模型,探究心肌组织 Cx43 表达水平变化在大鼠心脏损伤中的作用及其机制。

既往研究表明,心肌组织中 Cx43 蛋白表达水平上升可改善心肌纤维化^[7]。其机制可能为,心肌组织中 Cx43 水平上升可使卷曲相关蛋白(Sfrp2)表达增加^[10-11],而 Sfrp2 与 Wnt 蛋白配体能够竞争结合,从而阻止 Wnt 相关信号转导通路的激活,导致心肌细胞产生抗凋亡作用,从而减少心脏纤维化的发生^[12-13]。Wnt 3α/β-catenin 信号转导通路与心肌细胞中的 Cx43 在表达和功能上存在着相互关系,Cx43 被认为是 Wnt 3α 和 β-catenin 蛋白转录的靶点,Cx43 可与 β-catenin 发生螯合作用,导致 β-catenin 的降解,从而抑制 Wnt 3α/β-catenin 信号通路的作用^[14-15]。为探讨 Cx43 对 Wnt 3α/β-catenin 信号转导通路的影响在黄疸型心脏心肌损伤中的作用机制,本研究设置了 Cx43 抑制剂组对 Cx43 蛋白的表达进行干预。

血清碱性磷酸酶(AST、ALT)和肝脏代谢指标(TBil)是临床梗阻性胆汁淤积的典型标志物,可用

于评估肝细胞损伤情况^[16]。CK-MB 是诊断心肌组织损伤灵敏度较高的心肌酶指标之一^[17]。LDH 主要来自心肌组织,其诊断心肌组织损伤的特异度较高^[18]。本研究中 CBDL 及 Cx43 抑制剂组大鼠血清中 TBil、AST、ALT 水平均显著高于假手术组,而假手术组、CBDL 组、Cx43 抑制剂组大鼠血清中心肌酶指标 LDH、CK-MB 以及氧化应激指标 MDA、GSH-PX 水平依次上升,SOD 水平依次下降,表明 CBDL 大鼠出现肝细胞损伤所致的功能障碍,其原因为大鼠胆总管结扎后胆管阻塞,导致 TBil 急剧上升,心肌细胞钙稳态失衡,产生氧化应激反应致使心肌受损^[19],而 Cx43 蛋白表达被抑制后更加剧了心肌损伤。

黄疸型心脏心肌损伤可导致心功能降低,本研究超声心动图显示,CBDL 组大鼠各项心功能指标较假手术组下降,Cx43 抑制剂组较 CBDL 组 HR 进一步下降,即 CBDL 组及 Cx43 抑制剂组大鼠心肌收缩力下降。随后的 HE 及 Masson 染色结果显示,CBDL 及 Cx43 抑制剂组大鼠出现了心肌损伤及心肌间质纤维化,且 Cx43 抑制剂组上述情况更加严重。

本研究免疫印迹实验结果显示,Cx43 抑制剂组大鼠心肌组织中 Cx43 水平低于 CBDL 组,Wnt 3α 和 β-catenin 水平高于 CBDL 组;而 CBDL 组大鼠心肌组织中 Cx43 水平低于假手术组,Wnt 3α 以及 β-catenin 的水平高于假手术组。这说明心肌组织中 Cx43 表达被抑制后,可能激活 Wnt 3α/β-catenin 信号转导通路,从而参与黄疸型心脏的心肌损伤进程。心肌细胞中 Cx43 蛋白过表达后会负向调节 Wnt 3α/β-catenin 信号转导通路^[20]。本研究结果与上述研究结果相符。此外,Cx43 蛋白可能是心肌细胞中 GSK-3β 蛋白的辅助因子^[21],推测 Cx43 也可能通过 GSK-3β 的作用间接抑制 Wnt 3α/β-catenin 信号转导通路激活^[22]。

综上所述,心肌组织中 Cx43 蛋白表达被抑制可激活 Wnt 3α/β-catenin 信号转导通路,从而参与 CBDL 大鼠心肌损伤的病理过程,该结论为黄疸型心脏导致的心肌损伤提供了有效干预靶点。

伦理批准和动物权利声明:本研究涉及的所有动物实验均已经通过青岛大学附属医院实验动物福利伦理委员会的审核批准(文件号 AHQU-MAL20220729)。所有实验过程均遵照《实验动物管理守则》的条例进行。

作者声明:董河、吕琳和王晓玉参与了研究设计;王晓玉、杨瀚、吕琳参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且

均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] PAVLIDIS E T, PAVLIDIS T E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018,17(1):17-21.
- [2] BINAH O, BOMZON A, BLENDIS L M, et al. Obstructive jaundice blunts myocardial contractile response to isoprenaline in the dog: A clue to the susceptibility of jaundiced patients to shock? [J]. *Clin Sci*, 1985,69(6):647-653.
- [3] GREEN J, BEYAR R, SIDEMAN S, et al. The “jaundiced heart”: A possible explanation for postoperative shock in obstructive jaundice[J]. *Surgery*, 1986,100(1):14-20.
- [4] LUMLERTGUL D, BOONYAPRAPA S, BUNNACHAK D, et al. The jaundiced heart: Evidence of blunted response to positive inotropic stimulation[J]. *Ren Fail*, 1991,13(1):15-22.
- [5] HEINZEL F R, LUO Y K, LI X K, et al. Impairment of diazoxide-induced formation of reactive oxygen species and loss of cardioprotection in connexin 43 deficient mice[J]. *Circ Res*, 2005,97(6):583-586.
- [6] SEVERS N J, BRUCE A F, DUPONT E, et al. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium[J]. *Cardiovasc Res*, 2008,80(1):9-19.
- [7] JANSEN J A, VAN VEEN T A, JONG S D, et al. Reduced Cx43 expression triggers increased fibrosis due to enhanced fibroblast activity[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012,5(2):380-390.
- [8] FOSTOK S F, EL-SIBAI M, EL-SABBAN M, et al. Gap junctions and Wnt signaling in the mammary gland: A cross-talk? [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2019,24(1):17-38.
- [9] JEONG M H, KIM H J, PYUN J H, et al. Cdon deficiency causes cardiac remodeling through hyperactivation of WNT/ β -catenin signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017,114(8):E1345-E1354.
- [10] KONOPLYANNIKOV M, HAIDER K H, LAI V K, et al. Activation of diverse signaling pathways by ex-vivo delivery of multiple cytokines for myocardial repair[J]. *Stem Cells Dev*, 2013,22(2):204-215.
- [11] ZHANG Z, DEB A, ZHANG Z, et al. Secreted frizzled related protein 2 protects cells from apoptosis by blocking the effect of canonical Wnt3a[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009,46(3):370-377.
- [12] BLANKESTEIJN W M, ESSERS-JANSSEN Y P, ULRICH M M, et al. Increased expression of a homologue of drosophila tissue polarity gene "frizzled" in left ventricular hypertrophy in the rat, as identified by subtractive hybridization[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1996,28(5):1187-1191.
- [13] BLANKESTEIJN W M, ESSERS-JANSSEN Y P, VERLUYTEN M J, et al. A homologue of Drosophila tissue polarity gene frizzled is expressed in migrating myofibroblasts in the infarcted rat heart[J]. *Nat Med*, 1997,3(5):541-544.
- [14] AI Z, FISCHER A, SPRAY D C, et al. Wnt-1 regulation of connexin43 in cardiac myocytes[J]. *J Clin Invest*, 2000,105(2):161-171.
- [15] RINALDI F, HARTFIELD E M, CROMPTON L A, et al. Cross-regulation of Connexin43 and β -catenin influences differentiation of human neural progenitor cells[J]. *Cell Death Dis*, 2014,5(1):e1017.
- [16] WORETA T A, ALQAHTANI S A. Evaluation of abnormal liver tests[J]. *Med Clin North Am*, 2014,98(1):1-16.
- [17] ADAMS J E, ABENDSCHEIN D R, JAFFE A S. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? [J]. *Circulation*, 1993,88(2):750-763.
- [18] 赖保安. 转移性肝癌患者血清乳酸脱氢酶测定的意义[J]. *安徽医学*, 2005,26(6):545.
- [19] BITO V, HEINZEL F R, BIESMANS L, et al. Crosstalk between L-type Ca^{2+} channels and the sarcoplasmic reticulum: Alterations during cardiac remodelling [J]. *Cardiovasc Res*, 2008,77(2):315-324.
- [20] TENG Z K, JIANG B, WANG J M, et al. Regulation of Cx43 and its role in trichloroethylene-induced cardiac toxicity in H9C2 rat cardiomyocytes [J]. *Chemosphere*, 2023, 323:138249.
- [21] ISHIKAWA S, KUNO A, TANNO M, et al. Role of connexin-43 in protective PI3K-Akt-GSK-3 β signaling in cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012,302(12):H2536-H2544.
- [22] HOEFLICH K P, LUO J, RUBIE E A, et al. Requirement for glycogen synthase kinase-3 β in cell survival and NF- κ B activation[J]. *Nature*, 2000,406(6791):86-90.

(本文编辑 范睿心 厉建强)

作者书写论文分类号须知

为便于论文分类索引,本刊增设论文分类号。按《中国图书馆分类法》(第5版)标注,一般只标注1个即可,若一篇论文涉及多个学科,在主干分类号之后还可以标注1~3个相关学科的分类号。论文分类号放在中文关键词的下方,单独起行,不需标注英文分类号。例如:“骨质疏松病人腰背痛情况的临床调查”一文,在关键词下方标注:中图分类号 R681.55。请作者来稿时遵照执行。