

阿片肽与 P2Y₁₂ 受体信号通路的研究进展

张权宇 韩雅玲[△]

(沈阳军区总医院心血管内科 辽宁 沈阳 110016)

摘要 糖尿病可增加心血管疾病危险性,因此糖尿病和心血管疾病的密切关系也日益被人们所重视。糖尿病引发的血小板功能亢进以及抗血小板药物抵抗的机制尚不明确。阿片肽类物质能够抑制血小板细胞活性以及凝集作用,本文对 2 型糖尿病血小板 P2Y₁₂ 信号通路高反应性、阿片肽及阿片受体对抗 P2Y₁₂ 信号通路高反应性的可能机制进行了归纳总结。

关键词 阿片肽;血小板;P2Y₁₂;糖尿病;氯吡格雷抵抗

中图分类号:R587.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)19-3787-03

Opioid peptides and P2Y₁₂ receptor signaling pathway

ZHANG Quan-yu, HAN Ya-ling[△]

(Department of Cardiology, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang, 110016, China)

ABSTRACT: Diabetes increased the risk of cardiovascular disease. Therefore, we must pay more attention on the relationship between diabetes and cardiovascular. Mechanisms of diabetes induced platelet hyperresponsiveness and the mechanism of antiplatelet drug resistance were not clear. Meanwhile, platelet activity and aggregation could be inhibited by opioid peptides. The hyper-activity of P2Y₁₂ receptor and its signaling pathway played an important role in the mechanism of platelet hyperresponsiveness. There were some key signaling molecules which may have correlation with opioid peptides in the P2Y₁₂ signaling pathways. Our paper summarized on the mechanism of platelet hyperresponsiveness and opioid peptides decreased platelet hyperresponsiveness in type-2-diabetes.

Key words: Opioid peptides; Platelets; P2Y₁₂; Diabetes; Clopidogrel resistance

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)19-3787-03

随着我国逐渐进入老龄化社会,糖尿病发病率日趋上升。据 2010 年度最新发表在新英格兰医学杂志的文献报道,我国已有 9240 万糖尿病患者^[1]。糖尿病可增加心血管疾病危险性,因此糖尿病和心血管疾病的密切关系也日益被人们所重视。各种心血管疾病的发病率在糖代谢异常患者中显著高于糖代谢正常人群。在为期两年的 GAMI 研究中,急性心肌梗死(AMI)患者中糖代谢异常人群的比例一直维持在总人数的 2/3 左右^[2]。糖代谢异常所引起的血液高凝状态及其引发的抗血小板药物抵抗(氯吡格雷抵抗)成为亟待解决的一大难题。

1 血小板上的 ADP 受体

1.1 血小板 ADP 受体的分类和分布

二磷酸腺苷(ADP)对血小板的生物学功能起着十分重要的作用。ADP 是一种细胞活性因子,来源于红细胞,能够调节血小板粘附,也可诱导血小板聚集,作为最重要的参与止血与血栓过程的介质之一,它们在血小板上的受体也越来越引起人们关注。人类血小板包括三种不同的 ADP 受体:P2Y₁、P2Y₁₂、P2X₁。P2X₁ 是配体门控的离子通道,P2Y₁、P2Y₁₂ 是两种与不同类型的 G 蛋白藕连的受体。P2Y₁₂ 和 P2Y₁ 属于 ADP 作用的受体,也是 ADP 受体阻滞剂作用靶点。它们在血小板上的数

量为 P2Y₁₂>P2Y₁。因此,P2Y₁₂ 是 ADP 诱导血小板聚集反应的主要受体^[3]。

1.2 P2Y₁₂ 受体后信号传导通路

P2Y₁₂ 在被克隆之前,曾一度被命名为 P2TAC、P2T、P2Y_{cyc} 等。P2Y₁₂ 受体通过与 Gi 蛋白结合,进而抑制腺苷酸环化酶。ADP 激动 P2Y₁₂ 受体后可引起血小板内 cAMP 水平下降,随后引发一系列信号放大反应,最终引起血小板活性的改变。ADP 诱导血小板聚集的过程如下:通过 P2Y₁ 受体启动相关信号分子,并在 P2Y₁₂ 受体的协同作用下放大活性传导信号。P2Y₁₂ 受体主要通过诱发细胞内钙由胞内储存区释放、增加外钙内流、减小胞内钙抑制信号从而增加细胞内钙,激活血小板。Fox SC 等人曾提出了关于细胞内钙和 cAMP 相关的模式(Fox SC, 2004),但是 P2Y₁₂ 受体是否通过细胞内钙动员来调控 cAMP 目前还不清楚。

1.3 P2Y₁₂ 受体阻滞剂

P2Y₁₂ 受体阻滞剂是一类与血小板的 ADP 受体特异性结合,进而抑制血栓形成的药物。这类药物选择性的作用于血小板的 ADP 受体(P2Y₁ 和 P2Y₁₂ 受体),抑制血小板膜 ADP 受体的表达及其功能,产生抗血小板作用。P2Y₁₂ 受体是噻吩并吡啶类药物(如噻氯吡啶、氯吡格雷等)作用的靶点。ADP 与 P2Y₁₂ 受体结合,P2Y₁₂ 受体与 Gi 蛋白藕连,能够抑制血小板腺苷酸环化酶的活化,降低血小板中 cAMP 的水平并诱发血小板的聚集。P2Y₁₂ 受体可以通过 Gi 蛋白的信号通路激活 PI3 激酶,调节 P2Y₁ 介导的血小板内钙反应。而小致密颗粒和纤维蛋白受体的激活等多种血栓形成途径都可以增强 P2Y₁₂ 受

作者简介:张权宇(1983-)男,硕士,医师。主要研究方向:PCI 术后抗血栓机制。电话:024-28851168,E-mail: t4500tt@163.com

[△]通讯作者:韩雅玲,主任医师。主要从事 PCI 术后抗血栓机制的研究。Email: hanyl@medmail.com.cn

(收稿日期:2011-03-05 接受日期:2011-03-30)

体的作用。噻吩并吡啶类衍生物(如噻氯吡啶、氯吡格雷)能够不可逆的与 P2Y₁₂ 受体结合,抑制血小板膜上 ADP 受体的表达、结合及其活化,从而抑制腺苷酸环化酶。噻吩并吡啶类药物还可抑制 ADP 引导的 α 微粒的释放,长时间有效阻止内皮损伤部位的血栓形成。此外, P2Y₁₂ 受体通过激动蛋白激酶受体(PAR1)升高胞内钙水平、增强对 TXA₂ 受体激动诱发的血小板聚集和分泌作用,而噻吩并吡啶类也可以通过对此途径的抑制发挥抗血小板作用。P2Y₁₂ 受体在放大血小板信号反应中的重要地位使其成为防治动脉血栓引人注目的靶点。

2 P2Y₁₂ 受体信号传导通路高反应性

2.1 糖尿病血小板的高活性状态

糖尿病并发症中的血管病变是糖尿病致死致残的主要原因。而糖尿病血管病变的发生发展与内皮功能异常、脂代谢紊乱、血液高凝状态等有关,血小板功能亢进是血液高凝的主要因素。有文献报道,相当比例的 2 型糖尿病患者机体发生了“抗血小板药物”抵抗^[4]。除外抗血小板药物自身的代谢机制(例如 CYP2C19, CYP3A4 基因多态性)异常等问题,2 型糖尿病血小板 P2Y₁₂ 受体功能异常是血小板功能亢进和对药物抵抗的重要原因之一^[5]。同时,PCI 术后糖尿病患者的血小板高活性导致的高不良事件率(血栓、再梗等事件)已经被公认,这说明糖尿病患者中存在着和氯吡格雷等药物吸收、肝转化等因素无关的血小板高活性因素。糖尿病人高发氯吡格雷抵抗的原因,并不仅在于氯吡格雷的吸收和转化等原因,更重要的因素可能在于 P2Y₁₂ 受体及其信号传导通路本身。其发生机制尚不清楚,在生理状态下,胰岛素可通过抑制血小板 P2Y₁₂ 途径而降低血小板活化,减少血小板聚集,但 2 型糖尿病可能由于胰岛素抵抗和生物学效应下降,使 P2Y₁₂ 途径的活性上调导致血小板活性增加,聚集能力增强。也有文献报道^[6],在高胆固醇血症中,存在 P2Y₁₂ 受体及其信号传导通路高反应性导致的小血小板高活性。据此,我们认为 2 型糖尿病发生时, P2Y₁₂ 受体及其信号通路存在反应性过度升高,即“P2Y₁₂ 受体及其信号通路高反应性”。因此,探寻 2 型糖尿病 P2Y₁₂ 受体及其信号通路高反应性的发生机制,并寻找降低 2 型糖尿病 P2Y₁₂ 受体高反应性的药物和方法具有重要的临床价值。

2.2 糖尿病血小板高活性状态的发生机制

胰岛素抵抗普遍存在于 2 型糖尿病患者,因此血小板对胰岛素的敏感性也是下降的。有文献报道^[7],在 2 型糖尿病中,胰岛素对血小板的抑制作用是减弱或缺失的,这可能是由于胰岛素对 P2Y₁₂ 途径中 Gi α 2 的抑制作用的缺陷导致,但是具体机制仍不明确。有研究^[8]认为是胰岛素受体底物-1(IRS-1)蛋白的缺陷是一种可能的因素,因为 2 型糖尿病中胰岛素对 Gi α 2 和钙离子作用是缺失的,同时对 PKB 信号作用也缺失,而 IRS-1 正是这两种信号途径的上游,因此有理由推定 IRS-1 蛋白在 P2Y₁₂ 信号通路中的重要作用。有研究发现^[9],IRS-1 基因 G972R 的变异抑制了 PI3K 和 PKB 信号通路的激活,在肥胖的 2 型糖尿病患者中也发现了类似的变化^[10]。但是基因变异可能并不是决定因素,虽然 2 型糖尿病 IRS-1 缺陷机制及其对 P2Y₁₂ 信号通路的作用机制未明确,但很明显它对 Gi α 2 有重

要影响。

在 2 型糖尿病中存在的血小板高活性状态,即 P2Y₁₂ 受体信号通路高反应性,可体现于糖尿病患者氯吡格雷抵抗的临床发生率增加。氯吡格雷抵抗的原因可以归纳为^[11]:基因多态性、血小板活化的复杂途径、患者的低依从性、药物治疗前血小板的活化状态、药物吸收度及药物的相互作用等。Michelson^[12]则认为氯吡格雷抵抗可能与以下因素有关:生物利用度、血小板功能(包括血小板生成加快、血小板对 ADP 及胶原的敏感性上升等)、P2Y₁₂ 单核苷酸的基因多态性、其他因素(包括动脉血栓的多因素性以及血小板反应的多样性)等。随着研究的深入,血小板 P2Y₁₂ 受体的活性上调已成为上述氯吡格雷抵抗发生机制的关键中间环节,而氯吡格雷抵抗的发生与血小板 P2Y₁₂ 受体的状态有着密切联系。

2 型糖尿病患者的血小板对氯吡格雷的敏感性下降,可能与胰岛素抵抗有关。有文献报道^[13],虽然氯吡格雷抵抗并不特发于糖尿病患者,但在 2 型糖尿病患者中却更为高发。胰岛素能够通过血小板 L2 精氨酸/一氧化氮(L-Arg/NO)系统直接抑制血小板活化。NO 是重要的细胞内信号传导物质,能通过胰岛素的作用减少血小板聚集,并增加血小板内 cAMP 浓度,进而抑制血小板活化。胰岛素也可通过 L-Arg/NO 系统来产生细胞内效应,NO 可增加血小板内 cGMP 水平,后者使 cAMP 降解减少,血小板内 cAMP 的水平也同时增加。总之,胰岛素能够通过 NO 增加血小板内 cGMP 和 cAMP 水平来降低血小板内钙水平从而抑制血小板聚集^[14]。在胰岛素抵抗的患者中,胰岛素抗血小板聚集的作用会明显减弱,可能由于胰岛素抵抗时存在 NO 功能障碍,使血小板 L-Arg/NO 系统失衡所致。血小板发生胰岛素抵抗可能存在多种机制,生理状态下,在 ADP、TXA₂ 等血小板 P2Y₁₂ 受体激动剂存在的条件下,胰岛素通过降低 Gi 活性,影响 P2Y₁₂ 介导的对 cAMP 的抑制,使 P2Y₁₂ 途径所导致的 cAMP 降低减少,降低血小板内钙,进而对抗 ADP 和凝血酶等诱发的血小板聚集。在胰岛素抵抗的情况下,由于胰岛素对 P2Y₁₂ 途径中 Gi 的抑制作用减弱从而导致血小板对 P2Y₁₂ 途径的敏感性增加,这可能是氯吡格雷抵抗的另一机制。

3 P2Y₁₂ 受体信号传导通路细胞内钙

细胞内钙作为衡量细胞兴奋性的信号分子,在各种类型细胞中的作用非常重要。P2Y₁₂ 受体激活后可能通过调节多个不同的信号传导通路间接调节细胞内钙。而血小板内钙的变化,则引起了血小板活性的改变,最终发挥其生物学功能。因此,有效地抑制 P2Y₁₂ 信号通路引发的血小板内钙增高,可能会成为降低 P2Y₁₂ 信号通路高反应性,对抗血液高凝状态的一个手段。

在生理条件下,ADP 激活 P2Y₁₂ 受体后,可以通过调节 cAMP-PKA 信号传导通路调节血小板内钙变化,增加内钙释放和外钙内流,还可能通过调节 PI3K 等信号通路对细胞膜钙离子通道和内质网钙通道的激活,引发血小板内钙升高,进而激活血小板聚集。在糖尿病等病理状态下, P2Y₁₂ 受体及其信号传导通路发生改变,首先是 cAMP-PKA 信号通路调节发生变化,引发血小板内钙离子病理性升高, P2Y₁₂ 受体及其信号传

导通路反应性增高,最终诱发氯吡格雷抵抗,第二,糖尿病胰岛素抵抗状态下,PI3K 信号通路发生改变,PI3K-Akt 等信号分子发生变化,从而间接影响了细胞内钙水平,引起 P2Y₁₂ 受体及其信号传导通路反应性增高。

目前已经有证据表明,ADP 受体与细胞内钙的关系十分密切。神经胶质瘤细胞经 ADP 处理后,可以引发钙通道激活,并引起外钙内流^[15-16]。在 P2Y 受体家族中,P2Y₂ 的特异性配体为 ATP 和 UTP,P2Y₁₂ 的配体为 ADP 和 2MeSADP。P2Y₁ 和 P2Y₂ 与蛋白激酶 PLC 信号通路的细胞内钙动员相关,而 P2Y₁₂ 和 cAMP 的负调控相关^[17]。在神经胶质瘤细胞中,P2Y₁₂ 受体还和 PLC 信号通路引起的细胞内钙变化相关。也有文献报道,激活 P2Y₁₂ 受体可以引发钙内流,但机制尚不清楚^[18-19]。

由此我们认为,通过调控各信号传导通路,减轻血小板内钙超载的措施,可能会抑制 P2Y₁₂ 受体及其信号传导通路高反应性的发生。

4 阿片受体对 P2Y₁₂ 信号通路可能的抑制作用

常见的阿片受体主要为 μ 、 κ 和 δ 三种亚型。在心血管系统中, μ -阿片受体是主要的受体类型。阿片受体在血小板膜的分布及其相关作用已有报道。长时间应用阿片类药物能够抑制血小板聚集^[20]。研究表明^[21],阿片类物质可通过激活阿片受体从而抑制神经末梢合成和释放递质 NE,促使组织局部和血液中 NE 水平降低,阿片类药物可以调节心脏交感神经的兴奋性和抑制交感神经末梢递质的释放,同时我们以往实验也表明, μ -阿片受体激动剂还可通过激动阿片受体产生对 β 受体系统的抑制作用^[22]。大量实验也表明, μ -阿片受体激动剂在低浓度时就可以通过激动阿片受体对心脏 β 受体系统产生明显的负性调节作用并且对 cAMP 的生成亦具有显著的调节作用^[23-25];另外,激动 μ -阿片受体可通过直接抑制 L-型钙通道而降低心肌的钙瞬变和收缩力。1997 年 Ventura 在 Journal of Biological Chemistry 杂志上连续发表三篇文章报道了心脏可产生和表达 μ -阿片肽(强啡肽,Dynorphin),并且以正反馈的方式对心脏产生自分泌的调节作用。裴建明 1999 年到 2000 年的系列研究显示了 μ -阿片受体激活后对心血管系统的活动具有明确的调节作用,这些作用的信号机制涉及到阿片受体/G 蛋白/PKC/KATP 等途径。以后裴建明的连续报道表明 μ -阿片受体也参与了对缺血心脏保护作用等多种病理生理过程。该机制涉及到阿片类药物通过激动 μ -阿片受体对交感神经系统、 β 受体系统、L-型钙通道及细胞内钙瞬变等具有广泛的抑制作用。因此,阿片受体可能通过多重途径,降低细胞内钙,进而影响血小板的聚集作用。所以它有可能通过调节缺血时的交感兴奋、 β 受体激活、cAMP 依赖的信号途径,从而抑制心肌细胞内钙升高,降低血小板活性,抑制 PCI 术后血栓的发生。

5 小结

综上所述,目前国内外研究已证明:(1)P2Y₁₂ 受体及其信号传导通路的功能和结构异常是导致 2 型糖尿病人血小板高凝状态的重要原因,这种状态为 "P2Y₁₂ 受体及其信号传导通路高反应性";(2)2 型糖尿病等病理状态下,血小板的 PKA 信

号通路和 PI3K 信号通路发生改变;(3)阿片受体激活后可以对 β -受体系统及其信号传导通路产生抑制作用,而且大量的实验也证明了阿片受体激动后对心肌 β -受体信号通路激动导致的钙超载具有显著的抑制作用。根据以上 3 方面的研究结果和证据,我们认为,阿片受体可能通过调节改善 P2Y₁₂ 受体及其信号传导通路最终影响血小板内钙水平,从而抑制 2 型糖尿病 P2Y₁₂ 受体及其信号传导通路高反应性,进而调节血小板的凝血功能。

参考文献(References)

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1101
- [2] Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Glucometabolic responses during Glucose Tolerance Test: A comparison between known diabetes and newly detected diabetes after acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2010, 30. [Epub ahead of print]
- [3] Nagy B, Jin J, Ashby B, Reilly MP, Kunapuli SP. Contribution of the P2Y₁₂ receptor-mediated pathway to platelet hyperreactivity in hypercholesterolemia[J]. J Thromb Haemost, 2010, 24. [Epub ahead of print]
- [4] Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(3):375-388
- [5] Ueno M, Ferreira JL, Tomasello SD, et al. Functional profile of the platelet P2Y₁₂ receptor signalling pathway in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease [J]. Thromb Haemost, 2011, 105(4). [Epub ahead of print]
- [6] Nagy B, Jin J, Ashby B, et al. Contribution of the P2Y₁₂ receptor-mediated pathway to platelet hyperreactivity in hypercholesterolemia[J]. J Thromb Haemost, 2011, [Epub ahead of print]
- [7] Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(2):417-422
- [8] Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI, et al. IRS-1 mediates inhibition of Ca²⁺ mobilization by insulin via the inhibitory G-protein Gi. J Biol Chem. 2004, 279(5): 3254-3264
- [9] Chen L, Khillan JS. A novel signaling by vitamin A/retinol promotes self renewal of mouse embryonic stem cells by activating PI3K/Akt signaling pathway via insulin-like growth factor-1 receptor. Stem Cells, 2010, 28(1):57-63
- [10] Sesti G, Federici M, Hribal ML, et al. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders [J]. FASEB J, 2001, 15(12):2099-2111
- [11] Giorgi MA, Di Girolamo G, González CD. Nonresponders to clopidogrel: pharmacokinetics and interactions involved [J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(14):2391-2403
- [12] Michelson AD. P2Y₁₂ antagonism: promises and challenges[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(3):s33-38
- [13] Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2004, 109(25):3171-3175

(下转第 3782 页)

- [9] 张艺,王韵,杨劲,等. 网络教学在研究生细胞培养实验中的应用 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(1): 151-153
Zhang Yi, Wang Yun, Yang Jin, et al. Application of network teaching for postgraduate in the experimental course of cell culture [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(1): 151-153
- [10] 王娟,陈耀忠. 网络环境下多媒体在现代医学教育中的应用 [J]. 西北医学教育, 2009, 17(2): 368-369
Wang Juan, Chen Yao-zhong. Application of network multimedia in modern medical education [J]. Northwest Medical Education, 2009, 17(2): 368-369
- [11] 吴汉耿. 网络环境下医学教育教学模式探微 [J]. 中国现代医生, 2008, 46(9): 136-138
Wu Han-geng. Approach to medical education mode on the base of network teaching [J]. China Modern Doctor, 2008, 46(9): 136-138
- [12] 林伟君. 多元化实验考核的实施研究 [J]. 实验室科学, 2011, 14(2): 201-204
Lin Wei-jun. Research on implementation of diversified experimental examination [J]. Laboratory Science, 2011, 14(2): 201-204
- [13] 尹立苹,刘雁红,韩聪. 高校实验教学考核模式的研究与探索 [J]. 实验科学与技术, 2009, 7(5): 73-76
Yin Li-ping, Liu Yan-hong, Han Cong. Study and Investigation of experiment teaching examining mode [J]. Experiment Science and Technology, 2009, 7(5): 73-76

(上接第 3789 页)

- [14] Russo I, Traversa M, Bonomo K, et al. In central obesity, weight loss restores platelet sensitivity to nitric oxide and prostacyclin[J]. Obesity, 2010, 18(4):788-797
- [15] Barańska J, Czajkowski R, Sabała P. Cross-talks between nucleotide receptor-induced signaling pathways in serum-deprived and non-starved glioma C6 cells [J]. Adv Enzyme Regul, 2004, 44: 219-232.
- [16] Amina S, Hashii M, Ma WJ, et al. Intracellular calcium elevation induced by extracellular application of cyclic-ADP-ribose or oxytocin is temperature-sensitive in rodent NG108-15 neuronal cells with or without exogenous expression of human oxytocin receptors[J]. J Neuroendocrinol, 2010, 22(5):460-466
- [17] Noé L, Peeters K, Izzi B, et al. Regulators of platelet cAMP levels: clinical and therapeutic implications [J]. Curr Med Chem, 2010, 17(26):2897-2905
- [18] Wu CC, Wu SY, Liao CY, et al. The roles and mechanisms of PAR4 and P2Y12/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in maintaining thrombin-induced platelet aggregation [J]. Br J Pharmacol, 2010, 161(3):643-658
- [19] Van Kolen K, Slegers H. Integration of P2Y receptor-activated signal transduction pathways in G protein-dependent signalling networks[J]. Purinergic Signal, 2006, 2(3):451-469
- [20] Zvetkova E, Antonova N, Ivanov I, et al. Platelet morphological, functional and rheological properties attributable to addictions [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2010, 45(2-4):245-251
- [21] Russell KR, Potter DE. Biphasic alterations of cAMP levels and inhibition of norepinephrine release in iris-ciliary body by bremazocine [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 298(3):941-946
- [22] Yu XC, Wang HX, Pei JM, et al. Anti-arrhythmic effect of κ -opioid receptor stimulation in the perfused rat heart: involvement of a cAMP-dependent pathway [J]. J Mol Cell. Cardiol, 1999, 31: 1809-1819
- [23] Shan D, Wang H, Su Y, et al. Kappa-opioid receptor stimulation inhibits cardiac hypertrophy induced by beta1-adrenoceptor stimulation in the rat[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 555(2-3):100-105
- [24] Bian JS, Zhang WM, Pei JM et al. The role of phosphodiesterase in mediating the effect of protein kinase C on cyclic AMP accumulation upon kappa-opioid receptor stimulation in the rat heart[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 292(3):1065-1070
- [25] Zhang QY, Wang W, Shi QX, Li YL, Huang JH, Yao Y, Li J, Zhang SM, Fan R, Zhou JJ, Guo HT, Wang YM, Yin W, Pei JM. Antiarrhythmic effect mediated by κ -opioid receptor is associated with Cx43 stabilization[J]. Crit Care Med, 2010, 38(12):2365-2376