

- [5] Dery MA, Michaud MD, Richard DE. Hypoxia-inducible factor 1: regulation by hypoxic and non-hypoxic activators[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(3): 535-540.
- [6] Zhou J, Brune B. Cytokines and hormones in the regulation of hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1 α) [J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2006, 4(3): 189-197.
- [7] Huang LE, Gu J, Schau M. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(14): 7987-7992.
- [8] Semenza GL, Shimoda LA, Prabhakar NR. Regulation of gene expression by HIF-1[J]. Novartis Found Symp, 2006, 272: 2-14, 33-36.
- [9] Losso JN, Bawadi HA. Hypoxia inducible factor pathways as targets for functional foods[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(10): 3751-3768.
- [10] Gol'dberg ED, Dygai AM, Zyuz'kov GN. Mechanisms of changes in the erythroid hemopoietic stem during hypoxias of different severity[J]. Bull Exp Biol Med, 2002, 134(2): 122-125.
- [11] Mikami M, Sadahira Y, Haga A, et al. Hypoxia-inducible factor-1 drives the motility of the erythroid progenitor cell line, UT-7/Epo, via autocrine motility factor[J]. Exp Hematol, 2005, 33(5): 531-541.
- [12] Yoshida K, Kirito K, Yongzhen H, et al. Thrombopoietin (TPO) regulates HIF-1 α levels through generation of mitochondrial reactive oxygen species[J]. Int J Hematol, 2008, 88(1): 43-51.
- [13] Hayashi M, Sakata M, Takeda T, et al. Induction of glucose transporter 1 expression through hypoxia-inducible factor 1alpha under hypoxic conditions in trophoblast-derived cells[J]. J Endocrinol, 2004, 183(1): 145-154.
- [14] Jin KL, Mao XO, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor, direct neuroprotective effect in vitro ischemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(18): 10242-10247.
- [15] Kojima H, Sitkovsky MV, Cascalho M. HIF-1 alpha deficiency perturbs T and B cell functions[J]. Curr Pharm Des, 2003, 9(23): 1827-1832.
- [16] Zhou J, Callapina M, Goodall GJ, et al. Functional integrity of nuclear factor kappaB, phosphatidylinositol 3'-kinase, and mitogen-activated protein kinase signaling allows tumor necrosis factor alpha-evoked Bcl-2 expression to provoke internal ribosome entry site-dependent translation of hypoxia-inducible factor 1alpha[J]. Cancer Res, 2004, 64(24): 9041-9048.
- [17] Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1[J]. Nat Med, 2004, 10(8): 858-864.
- [18] Ceradini DJ, Gurtner GC. Homing to hypoxia: HIF-1 as a mediator of progenitor cell recruitment to injured tissue[J]. Trends Cardiovasc Med, 2005, 15(2): 57-63.
- [19] Huang Y, Du KM, Xue ZH, et al. Cobalt chloride and low oxygen tension trigger differentiation of acute myeloid leukemic cells: possible mediation of hypoxia-inducible factor-1alpha[J]. Leukemia, 2003, 17(11): 2065-2073.
- [20] Ikeda R, Furukawa T, Kitazono M, et al. Molecular basis for the inhibition of hypoxia-induced apoptosis by 2-deoxy-D-ribose[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291(4): 806-812.
- [21] Mayerhofer M, Valent P, Sperr WR, et al. BCR/ABL induces expression of vascular endothelial growth factor and its transcriptional activator, hypoxia inducible factor-1alpha, through a pathway involving phosphoinositide 3-kinase and the mammalian target of rapamycin[J]. Blood, 2002, 100(10): 3767-3775.
- [22] Wellmann S, Guschmann M, Griethe W, et al. Activation of the HIF pathway in childhood ALL, prognostic implications of VEGF[J]. Leukemia, 2004, 18(5): 926-933.
- [23] Asosingh K, de Raeye H, de Ridder M, et al. Role of the hypoxic bone marrow microenvironment in 5T2MM murine myeloma tumor progression[J]. Haematologica, 2005, 90(6): 810-817.
- [24] Stewart M, Talks K, Leek R, et al. Expression of angiogenic factors and hypoxia inducible factors HIF 1, HIF 2 and CA IX in non-Hodgkin's lymphoma[J]. Histopathology, 2002, 40(3): 253-260.
- [25] Jiang Y, Xue ZH, Shen WZ, et al. Desferrioxamine induces leukemic cell differentiation potentially by hypoxia-inducible factor-1 alpha that augments transcriptional activity of CCAAT/enhancer-binding protein-alpha[J]. Leukemia, 2005, 19(7): 1239-1247.

(收稿日期: 2011-03-07)

• 综 述 •

Cx43 介导的 GJIC 功能在白血病的研究进展

樊智敏, 刘 耀 综述, 张 曦[△], 高 力 审校

(第三军医大学新桥医院血液科/重庆市医学重点学科, 重庆 400037)

关键词: 连接蛋白 43 白血病; 骨髓基质细胞; 间隙连接细胞间通讯

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 11. 011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)11-1170-03

间隙连接细胞间通讯(GJIC)是相邻细胞间普遍存在的直接通讯方式,参与细胞间的物质交换和信号的传递。GJIC 是 1 种高效、快速的传递方式,对细胞的新陈代谢、内环境的稳定及许多生理过程(如增殖、分化、凋亡等)发挥着重要的调节作

用。GJIC 的物质基础是相邻细胞膜上连接子耦联形成的通讯通道,每个连接子含 6 个连接蛋白(Connexon, Cx)。Cx 是 1 个较保守的蛋白家族,至今在人类中已经发现 21 种,依据相对分子质量命名,如 Cx26、Cx32、Cx43 等。其中 Cx43 是存在于细

[△] 通讯作者, E-mail: zhangxxi@sina. com。

胞膜上的 1 种连接蛋白,是 1 种磷酸化蛋白,包含 4 个跨膜区域,其氨基端及羧基端位于膜的胞质侧,Cx43 蛋白的胞内部分有 1 个环,而胞外部分有 2 个环。大多 Cx 蛋白在体内的磷酸化主要发生在丝氨酸残基上,Cx43 蛋白至少有 5 处丝氨酸磷酸化位点,生长因子、肿瘤促进因子、癌基因蛋白激酶、激素和炎性介质等,可通过磷酸化 Cx 蛋白的羧基端调控 GJIC^[1]。在造血组织中主要为 Cx43,是 GJIC 重要的组成部分,对 GJIC 的功能活性起着关键性的作用^[2]。

1 Cx43 介导的 GJIC 功能在正常造血调控中的作用

造血微环境(HME)是孕育和调控造血干/祖细胞生长发育的“土壤”,骨髓基质细胞(bone marrow stem cells, BMSCs)是其主要成分。骨髓基质细胞参与造血调控的重要手段主要通过基质细胞间、基质细胞与造血细胞间频繁的信号转导得以实现。研究已证明,在小鼠和人类的骨髓基质细胞中都广泛存在着 GJIC,是骨髓基质参与造血调控的必要条件^[3]。BMSCs 形成的造血微环境控制着造血干/祖细胞的增殖与分化。体外研究发现, BMSCs 可以通过生成或控制某些细胞因子的释放来调控造血细胞的生长、成熟、分化,此过程受到严密的调控。此外,造血细胞通过密切接触的 GJIC 来快速传递信号分子也是造血调控的重要手段。对 BMSCs 超微结构分析以及体外培养发现,基质细胞胞膜突起相互接触,在突起处可见间隙连接样结构,这即是基质细胞间存在间隙连接的最早证据^[4]。Cancelas 等^[5]和 Alves 等^[6]体外培养骨髓基质细胞,通过 Northern blotting、RT-PCR 方法检测发现,编码间隙连接结构蛋白的基因在 BMSCs 中的确有表达,其中以 Cx43 表达为主。Czyz 等^[7]采用单细胞显微注射低分子染料法观察基质细胞间有无间隙连接通讯,发现染料已传输至未与注射细胞接触的二、三级细胞内,电子流检测亦发现同样现象,进一步证明 BMSCs 间的确存在功能性间隙连接。通过骨髓原位形态学检测或长期骨髓培养发现,基质细胞与造血细胞间亦存在间隙连接,染料传输实验结果阳性,为两者间存在功能性间隙连接通讯提供了进一步证明。Cx43 介导的 GJIC 对骨髓基质细胞调节造血祖细胞集落形成发挥重要的作用。Ploemacher 等^[8]研究发现, GJIC 的功能状态直接影响造血干/祖细胞的增殖分化。将小鼠骨髓基质细胞系 S-17 与同源造血干/祖细胞共培养,通过增强 Cx43 的表达可有效增加造血干细胞数量并抑制其分化;在长期培养的起始细胞(LTC-IC)中加入间隙连接阻断剂两性霉素,CFU-C 降至对照组的 20%左右,去除两性霉素后,集落形成能力恢复;Cx43 基因敲除小鼠胎肝造血细胞克隆形成能力、暴式红细胞集落形成单位(BFU-E)明显减少,重新导入 Cx43 基因后,对正常或 5-FU 处理后的骨髓造血细胞的生长支持能力分别提高了 369%和 504%^[9]。Cancelas 等^[5]研究发现, Cx43 基因缺陷小鼠的髓系和淋巴系细胞生成障碍,骨髓和胸腺中 Cx43 的表达在造血活跃阶段如胚胎形成过程中、化疗后恢复阶段发挥至关重要的作用。

2 Cx43 与白血病细胞的增殖、分化、凋亡的发生

研究表明, GJIC 功能缺陷与肿瘤的增殖失控和恶性表型的发生有关,其功能缺陷很可能是肿瘤发生过程中的遗传事件。研究表明,执行细胞间通讯功能的细胞连接蛋白(Cx)在肿瘤的发生过程中表达减弱,但其基因的序列并不发生变化^[10]。因此, Cx 基因被认为是一种区别于 P53 基因的非突变型肿瘤抑制基因,亦被称作是第二类非突变的抑癌基因^[11]。

恶性肿瘤的发生及其恶性表型可能与间隙连接蛋白基因表达缺陷、GJIC 功能的抑制密切相关^[12]。细胞癌变时,细胞膜的间隙连接蛋白消失或结构和功能异常,使细胞间的间隙连接通讯受阻。恢复肿瘤细胞的间隙连接,有可能使肿瘤细胞恢复至正常。实体瘤细胞均可检测到 Cx 的异常,主要表现为 Cx 基因表达下调,肿瘤细胞与正常组织细胞间的信号传导阻断^[13]。Cx43 表达的高低与肿瘤细胞的增殖能力呈负相关,转染 Cx43 基因可上调肿瘤细胞 Cx43 mRNA 的表达,促进 Cx43 磷酸化,恢复或增强 GJIC 功能可逆转恶性表型,抑制肿瘤细胞增殖^[14]。与实体组织不同的是,造血实质细胞之间没有或极少存在间隙连接,大量功能活跃的间隙连接存在于骨髓基质细胞之间以及基质细胞和造血干/祖细胞之间^[15]。目前,对造血微环境中 GJIC 的研究大多数集中在正常骨髓基质细胞和已建系基质细胞株,而白血病患者在发生造血实质细胞恶性克隆变的同时也有骨髓基质细胞的异常^[16-17]。Paraguassu-Braga 等^[18]对间隙连接在异常造血调控方面也进行了研究,他们将正常骨髓基质细胞系与白血病细胞系共培养,基质细胞通过间隙连接细胞间通讯抑制了白血病细胞的增殖,细胞生长停滞在 G₀ 期,甲氨蝶呤(MTX)作用下细胞凋亡比例变化不明显,提示正常骨髓基质细胞可通过 GJIC 抑制白血病细胞增殖^[19]。国内有学者通过免疫细胞化学、流式细胞术、激光共聚焦及 RT-PCR 等方法在不同水平上检测了体外培养的正常及急性白血病骨髓基质细胞上 Cx43 的表达,结果发现急性白血病骨髓基质细胞上可表达 Cx43,但无论在蛋白水平还是 mRNA 水平上的表达量均较正常骨髓基质细胞明显下降,这与国外学者在对其他实质肿瘤的研究中得出的结论是一致的^[20]。产生这一现象的原因可能和肿瘤细胞较原始,合成、运输以及组装连接蛋白的功能缺陷有关。同时,通过免疫细胞化学和激光共聚焦扫描显微镜对 Cx43 进行定位发现急性白血病骨髓基质细胞上 Cx43 多表达于细胞质,而不是在其应该发生作用的细胞膜上,这势必对其发挥传递通道的功能产生影响。产生这一现象的机制目前还不清楚,可能与 Cx43 蛋白的转录后过程(如磷酸化)和一些调节 Cx43 蛋白在细胞内转运的因子在人类肿瘤组织中存在着缺陷有关^[21]。以上实验结果说明,急性白血病骨髓基质细胞 Cx43 的含量较正常及化疗后完全缓解性白血病骨髓基质细胞明显减低,并出现定位异常,其细胞间通讯功能明显减弱。有研究发现苯具有血液毒性,长期暴露在苯的环境中易导致白血病的发生^[22]。其中的一个原因是苯及其代谢产物通过影响 Cx43 蛋白间的连接作用而引起 GJIC 功能降低。对接受自体造血干细胞移植(AHSCT)的白血病患者移植后骨髓微环境功能动态观测中发现,造血干细胞移植患者在+30、+90、+180 d 培养的骨髓基质细胞数量稀少、形态异常、造血支持能力低于正常,表明自体造血干细胞移植后,骨髓基质细胞 GJIC 功能长时间处于较低水平^[23]。在急性白血病患者骨髓基质细胞中 Cx43 的表达和 GJIC 的功能都降低,但关于化疗后完全缓解期的骨髓基质细胞间的 GJIC 与化疗前是否具有不同的报道较少^[24]。有学者报道, Cx43 表达并测试了在白血病骨髓基质细胞的 GJIC 功能^[25],结果显示,化疗后完全缓解期的急性白血病患者的骨髓基质细胞的 Cx43 和其 mRNA 的表达水平显著高于化疗前患者,并且接近健康人水平。同时,功能测试也表明急性白血病患者的骨髓基质细胞中 GJIC 的功能在经过有效的化疗后也显著改善,提示 Cx43 介导

的 GJIC 可能与急性白血病的发生、发展有关。

但有报道称,在对胶质母细胞瘤的研究中,Cx43 显示出能够降低肿瘤细胞的增殖但同时并没有提高 GJIC 的功能,且 Cx26 和 Cx43 在乳腺癌中也具有类似现象,并同样未改变 GJIC 的功能。这些发现引起了与 Cx43 与 GJIC 之间关系的研究,染料转移实验和光脱色荧光恢复技术(FRAP)分析结果显示,GJIC 的功能通过上调 Cx43 的表达而重建。许多实验结果表明,化疗可以改善 Cx43 的表达和 GJIC 的功能,但其具体机制的研究报道较少,是由于药物直接作用于连接蛋白引起其构象改变,还是由于诱发其他因子的作用,或是两者皆有不甚清楚。

3 Cx43 与白血病治疗的关系

Cx 基因是一种非突变型肿瘤抑制基因,肿瘤细胞中连接蛋白基因表达的异常,并不伴随着基因组的丢失或突变,而是表达水平的下调,能够用药物处理恢复。连接蛋白基因表达升高能够直接促进组装机能性间隙连接,恢复 GJIC 功能^[26]。目前诱导提高肿瘤细胞间隙连接通讯功能已经成为肿瘤治疗研究的新方向。全反式维甲酸作为重要的细胞分化诱导剂可诱导肿瘤细胞分化和抑制增殖,在肿瘤尤其是早幼粒细胞白血病治疗中的作用日益受到人们的重视。近来研究证实,其能提高多种肿瘤细胞的 GJIC 功能,但其对白血病造血微环境中基质细胞上的 GJIC 功能的影响目前尚不了解^[27]。用免疫细胞化学及激光共聚焦扫描显微镜检测发现,ATRA 作用后的急性白血病骨髓基质细胞上 Cx43 蛋白的含量也较对照组明显增加,说明 ATRA 不仅仅作用于 Cx43 基因的转录过程,在转录后翻译和蛋白组装上也起着正向调控作用。Rosendaal 等^[27]通过实验进一步证明,非造血细胞 Cx43 表达对造血影响更为重要。在体外培养条件下,急性白血病患者骨髓基质细胞 Cx43 表达下降,GJIC 功能减低;上调骨髓基质细胞 GJIC 功能后,可使得共培养的 Jurkat 细胞(T 淋巴细胞白血病细胞株)出现增殖抑制和凋亡现象,表明白血病骨髓基质细胞 GJIC 功能缺失,有助于白血病细胞的生长^[28]。

4 展 望

残留白血病是影响白血病治疗效果的主要因素,目前对残留白血病的研究多侧重在白血病细胞生物学特性的干预,而造血微环境对白血病干细胞的庇护作用急需深入研究,其中主要的问题是找不到较为确切的切入点。大量的研究证实,Cx43 介导的 GJIC 在白血病的发生、分化、凋亡中起重要作用。Cx43 的表达与肿瘤的表达呈负相关,同时,由于 GJIC 在血液造血微环境的功能具有重要地位。因此,改善其功能或以其为靶点的治疗策略可望对白血病的治疗产生新的效果,也有望为肿瘤放疗后造血功能的损伤修复提供新的治疗思路和策略。

参考文献

- [1] Saez JC, Berthoud VM, Branes MC, et al. Plasma membrane channels formed by connexins; their regulation and functions[J]. *Physiol Rev*, 2003, 83(4): 1359-1400.
- [2] Bao X, Reuss L, Altenberg GA. Regulation of purified and reconstituted connexin-43 hemichannels by protein kinase C-mediated phosphorylation of Serine 368[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(19): 20058-20066.
- [3] Bodi E, Hurtado SP, Carvalho MA, et al. Gap junctions in hemato-

- poietic stroma control proliferation and differentiation of blood cell precursors[J]. *An Acad Bras Cienc*, 2004, 76(4): 743-756.
- [4] Yamazaki K. SI/SId mice have all increased number of gap junctions in their bone marrow stromal cells[J]. *Blood Cells*, 1988, 13(3): 421-435.
- [5] Cancelas JA, Koevoet WL, Koning AE, et al. Connexin-43 gap junctions are involved in muconnexin-expressing stromal support of hemopoietic progenitors and stem cells[J]. *Blood*, 2000, 96(2): 498-505.
- [6] Alves LA, Nihei OK, Fonseca PC, et al. Gap junction modulation by extracellular signaling molecules: the thymus model[J]. *Brazil J Med Biol Res*, 2000, 33(4): 457-465.
- [7] Czyz J, Inner U, Schulz G, et al. Gap-junctional coupling measured by flow cytometry[J]. *Exp Cell Res*, 2000, 255(1): 40-46.
- [8] Ploemacher RE, Mayen AE, de Koning AE, et al. Hematopoiesis: gap junction intercellular communication is likely to be involved in regulation of stroma dependent proliferation of hemopoietic stem cells[J]. *Hematology*, 2000, 5(2): 133-147.
- [9] Montecino-Rodriguez E, Leathers H, Dorshkind K. Expression of connexin 43 (Cx43) is critical for normal hematopoiesis[J]. *Blood*, 2000, 96(3): 917-924.
- [10] Lee SW, Tomasetto C, Paul D, et al. Transcription down regulation of gap-junction proteins blocks junction communication in human mammary tumor cell lines[J]. *J Cell Biol*, 1992, 118(5): 1213-1221.
- [11] Hampson L, He XT, Oliver AW, et al. Analogues of Y27632 increase gap junction communication and suppress the formation of transformed HIH3T3 colonies[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(5): 829-839.
- [12] Li Z, Zhou Z, Welch DR, et al. Expressing connexin 43 in breast cancer cells reduces their metastasis to lungs[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(8): 893-901.
- [13] Huang RP, Fan Y, Hossain MZ, et al. Reversion of the neoplastic phenotype of human glioblastoma cells by connexin 43(Cx43)[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(22): 5089-5096.
- [14] Jose AC, Wendy LMK, Alexandra EK, et al. Connexin-43 gap junctions are involved in multiconnexin-expressing stromal support of hemopoietic progenitors and stem cells[J]. *Blood*, 2000, 96(2): 498-505.
- [15] Fortey JE, Zhao W, Wenger SL, et al. Bone marrow stromal cells regulate caspase activity in leukemic cells during chemotherapy[J]. *Leuk Res*, 2001, 25(10): 901-907.
- [16] Hazlehurst LA, Damiano JS, Buyuksal I, et al. Adhesion to fibronectin via beta1 integrins regulate p27kip1 levels and contribute to cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR)[J]. *J Oncogene*, 2000, 19(38): 4319-4327.
- [17] Qin H, Shao Q, Curtis H, et al. Retroviral delivery of connexin genes to human breast tumor cells inhibits in vivo tumor growth by a mechanism that is independent of significant gap junctional intercellular communication[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(32): 29132-29138.
- [18] Paraguassu-Braga FH, Borojevic R, Bouzas LF, et al. Bone marrow stroma inhibits proliferation and apoptosis in leukemic cells through gap junction-mediated cell communication[J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(9): 1101-1108.
- [19] King TJ, Fukushima LH, Donlon TA, et al. (下转第 1175 页)

制尚待阐明。综上所述,机体在应激状态下可发生多个系统的改变,可以影响到神经内分泌系统、免疫系统和机体的氧化还原状态,导致应激相关疾病^[2-3,19]。本文重点研究了与这 3 个方面相关的 12 项生化指标在军事应激前、后的变化,发现了一些具有显著性改变的生化标志物,可用于临床监测受试者的应激状态,有利于选取合适的时机进行心理干预治疗,取得良好的疗效,缓解由应激造成的战斗力减弱。

参考文献

[1] 丁寿根. 应激过程中下丘脑-垂体-肾上腺轴的调控机制[J]. 国外医学军事医学分册, 1994, 11(1): 9-14.

[2] 孙永建, 王前. 热应激预处理对大鼠肢体缺血再灌注后血清丙二醛、超氧化物歧化酶的影响[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(6): 506-508.

[3] 程传苗, 李兆申, 黄文, 等. 军事应激对军人心理和免疫内分泌系统的影响[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(3): 189-190.

[4] 许涛, 李兆申, 彭国林, 等. 军事应激对新兵消化道疾病相关激素水平的影响[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(3): 193-195.

[5] Gomez-Merino D, Drogou C, Chennaoui M, et al. Effects of combined stress during intense training on cellular immunity, hormones and respiratory infections[J]. Neuroimmunomodulation, 2005, 12(3): 164-172.

[6] Redwine L, Snow S, Mills P, et al. Acute psychological stress: effects on chemotaxis and cellular adhesion molecule expression [J]. Psychosom Med, 2003, 65(4): 598-603.

[7] 许涛, 孙波, 邹晓平, 等. 新兵上消化道疾病与军事训练、心理应激特征关系的调查[J]. 人民军医, 2003, 46(7): 378-380.

[8] Jankord R, Zhang R, Flak JN, et al. Stress activation of IL-6 neurons in the hypothalamus[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010, 299(1): 343-351.

[9] Ishibashi S, Takeuchi H, Fujii K, et al. Length of laparotomy inci-

sion and surgical stress assessed by serum IL-6 level[J]. Injury, 2006, 37(3): 247-251.

[10] 赵怡, 张学庸. 白细胞介素 6 在应激性溃疡大鼠脑及胃黏膜中的表达[J]. 军医进修学院学报, 2002, 23(1): 38-40.

[11] Bailey MT, Kinsey SG, Padgett DA, et al. Social stress enhances IL-1 beta and TNF-alpha production by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-stimulated CD11b+ cells[J]. Physiol Behav, 2009, 98(3): 351-358.

[12] 郭庆秋, 颜军, 孙开宏. 运动训练对心理应激机体肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(8): 142-143.

[13] Yong KK, Michael M. The role of the cytokine network in psychological stress[J]. Acta Neuropsychiatrica, 2003, 15(3): 148-155.

[14] 张爽, 刘海峰, 张成岗. 应激性胃黏膜损伤发病机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(17): 1697-1701.

[15] 李兆申, 杜奕奇, 许涛. 军事心理应激与胃肠疾病的关系[J]. 人民军医, 2003, 46(12): 717-719.

[16] Ohmura Y, Yoshioka M. The roles of corticotropin releasing factor(CRF) in responses to emotional stress; is CRF release a cause or result of fear/anxiety[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2009, 8(6): 459-469.

[17] 彭随风, 刘诗. CRF 与应激相关的胃肠动力和内脏感觉改变的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2007, 16(3): 294-297.

[18] Coskun T, Bozkurt A, Alican I, et al. Pathways mediating CRF-induced inhibition of gastric emptying in rats[J]. Regul Pept, 1997, 69(3): 113-120.

[19] Chandrashekar S, Jayashree K, Veeranna HB, et al. Effects of anxiety on TNF alpha levels during psychological stress[J]. J Psychosom Res, 2007, 63(1): 65-69.

(收稿日期: 2011-01-11)

(上接第 1172 页)

Correlation between growth control, neoplastic potential and endogenous connexin43 expression in HeLa cell lines implications for tumor progression[J]. Carcino Genesis, 2000, 21(2): 311-315.

[20] Sanchez AR, Paino T, Herrero GS, et al. Tolbutamide reduces glioma cell proliferation by increasing connexin43, which promotes the up-regulation of p21 and p27 and subsequent changes in retinoblastoma phosphorylation[J]. Glia, 2006, 54(2): 125-134.

[21] Edgar R, Gisela W, Edward L. Gap junction intercellular communication and benzene toxicity[J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(1/2): 229-232.

[22] 张曦, 陈幸华, 刘林. 外周血干细胞移植患者骨髓基质细胞粘附功能的变化[J]. 医学研究生学报, 2003, 16(8): 590-593.

[23] 司英健, 张曦, 陈幸华. Cx43 介导的间隙连接细胞间通讯与造血调控[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(2): 141-143.

[24] Liu Y, Zhang X, Chen XH. Up-regulation of Cx43 expression and GJIC function in acute leukemia bone marrow stromal cells post-

chemotherapy[J]. Leukemia Research, 2010, 34(5): 631-640.

[25] Clairmont A, Sies H. Evidence for a posttranscriptional effect of retinoic acid on connexin43 gene expression via the 3'-untranslated region[J]. FEBS Lett, 1997, 419(2/3): 268-270.

[26] Zhand X, Ren Z, Zuo J, et al. The effect of all-transretinoic acid on gap junctional intercellular communication and connexin 43 gene expression in glioma cells[J]. J Chin Med Sci, 2002, 17(1): 22-26.

[27] Rosendaal M, Green CR, Rahman A, et al. Up-regulation of the connexin43 gap junction network in haemopoietic tissue before the growth of stem cells[J]. J Cell Sci, 1994, 107(Pt 1): 29-37.

[28] Ransjo M, Sahli J, Lie A. Expression of connexin 43 mRNA in microisolated murine osteoclasts and regulation of bone resorption in vitro by gap junction inhibitors[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 303(4): 1179-1185.

(收稿日期: 2011-03-07)