

# SK&F96365对大鼠肝缺血再灌注损伤后Kupffer细胞钙池操纵的钙通道电流的影响

姜楠, 张宗明, 郭金星, 刘亮, 张驰, 张嫣璐, 张子超

## ■背景资料

研究发现Kupffer细胞可能是肝缺血再灌注损伤的重要介导细胞, 有关机制不详。钙池操纵的钙通道几乎存在所有非兴奋细胞和部分兴奋细胞上, 尚未见Kupffer细胞SOC研究的报道。

姜楠, 刘亮, 张驰, 张嫣璐, 张子超, 同济大学附属同济医院普外科 上海市 200065

张宗明, 郭金星, 清华大学第一附属医院消化中心普外科 北京市 100016

姜楠, 2003年硕士研究生, 同济大学附属同济医院普外一科, 主要从事细胞离子通道与肝胆外科疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30270532

教育部跨世纪优秀人才培养计划基金资助项目, 教技函(2002) 48号

上海市教委曙光计划基金资助项目, No. 02SG20

通讯作者: 张宗明, 100016, 北京市朝阳区酒仙桥一街坊6号, 清华大学第一附属医院消化中心普外科。

zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn

电话: 010-64372362 传真: 010-64361322

收稿日期: 2006-04-24 接受日期: 2006-06-30

## Effect of SK&F96365 on store-operated $\text{Ca}^{2+}$ channel currents of Kupffer cells after hepatic ischemia and reperfusion injury in rats

Nan Jiang, Zong-Ming Zhang, Jin-Xing Guo, Liang Liu, Chi Zhang, Yan-Lu Zhang, Zi-Chao Zhang

Nan Jiang, Liang Liu, Chi Zhang, Yan-Lu Zhang, Zi-Chao Zhang, Department of the General Surgery, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China

Zong-Ming Zhang, Jin-Xing Guo, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China

Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30270532; Trans-Century Training Program

Foundation for the Excellent Talents from the Ministry of Education of China, Official Letter No. 2002-48; Shuguang Program of Shanghai Education Committee, No. 02SG20

Correspondence to: Professor Zong-Ming Zhang, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China. zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn

Received: 2006-04-24 Accepted: 2006-06-30

## Abstract

**AIM:** To investigate the changes of store-operated calcium channel currents ( $I_{\text{SOC}}$ ) after hepatic ischemia and reperfusion (I/R) injury in isolated Kupffer cells of rats, and the effects of  $\text{Ca}^{2+}$  channel blockers, SK&F96365, on  $I_{\text{SOC}}$  of Kupffer cells.

**METHODS:** The SD rat model of hepatic I/R

injury was established. Liver Kupffer cells were isolated from the rats by *in situ* perfusion via the portal vein with  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -free Krebs buffer followed by collagenase digestion. Then Percoll Isopyknic gradient centrifugation was performed. Kupffer cells were purified after selective adhesion. The changes of  $I_{\text{SOC}}$  after I/R injury and the effect of SK&F96365 on  $I_{\text{SOC}}$  of Kupffer cells were investigated by whole-cell patch-clamp technique.

**RESULTS:**  $I_{\text{SOC}}$  was significantly increased from  $-78.7 \pm 25.2$  pA to  $-159.3 \pm 27.3$  pA ( $P < 0.01$ ,  $n = 15$ ) after I/R injury. SK&F96365 (5, 10, 20, 40, 50  $\mu\text{mol/L}$ ) induced a concentration-dependent inhibition of  $I_{\text{SOC}}$  with the rate  $43.9\% \pm 18.1\%$ ,  $59.2\% \pm 24.0\%$ ,  $66.3\% \pm 23.0\%$ ,  $73.8\% \pm 17.8\%$ ,  $80.9\% \pm 12.6\%$ , respectively, and the  $\text{IC}_{50}$  value was  $6.53 \mu\text{mol/L}$  ( $n = 8$ ).

**CONCLUSION:** I/R injury can enhance the  $I_{\text{SOC}}$  of Kupffer cells, which leads to the activation of the cells, further resulting in the injury of hepatocytes. Calcium channel blocker, SK&F96365, can protect livers from I/R injury by inhibiting the activation of Kupffer cells.

**Key Words:** Kupffer cell; Hepatic ischemia reperfusion injury; Store-operated calcium channel currents; Calcium channel blocker

Jiang N, Zhang ZM, Guo JX, Liu L, Zhang C, Zhang YL, Zhang ZC. Effect of SK&F96365 on store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channel currents of Kupffer cells after hepatic ischemia and reperfusion injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(24):2372-2376

## 摘要

**目的:** 研究缺血再灌注损伤对大鼠肝Kupffer细胞钙池操纵的钙通道电流( $I_{\text{SOC}}$ )的影响, 并筛选有效的钙通道阻滞剂进行拮抗。

**方法:** 建立SD大鼠肝缺血再灌注模型, 利用低浓度胶原酶循环灌注、差速离心、选择性贴壁的方法急性分离肝Kupffer细胞, 应用全细胞膜片钳记录技术, 研究肝缺血再灌注损伤

对大鼠肝Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 的影响及钙通道阻滞剂SK&F96365的拮抗作用。

**结果:**大鼠Kupffer细胞的 $I_{SOC}$ 为:假手术组 $-78.7 \pm 25.2$  pA, 缺血再灌注组 $-159.3 \pm 27.3$  pA, 两组有显著统计学差异( $n = 15$ ,  $P < 0.01$ )。5-50  $\mu\text{mol/L}$ 的SK&F96365对Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 的抑制呈浓度依赖性增强,  $I_{SOC}$ 由 $-152.7 \pm 42.5$  pA依次降至 $-81.4 \pm 24.2$  pA,  $-56.1 \pm 26.4$  pA,  $-45.2 \pm 21.6$  pA,  $-34.8 \pm 17.1$  pA,  $-25.6 \pm 13.4$  pA, SK&F96365对Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 的抑制率逐渐增加, 分别为 $43.9\% \pm 18.1\%$ ,  $59.2\% \pm 24.0\%$ ,  $66.3\% \pm 23.0\%$ ,  $73.8\% \pm 17.8\%$ ,  $80.9\% \pm 12.6\%$ , 其 $IC_{50}$ 值为 $6.53 \mu\text{mol/L}$ 。

**结论:**缺血再灌注损伤可以促进SD大鼠Kupffer细胞上SOC的进一步开放, 导致 $I_{SOC}$ 的增大, Kupffer细胞活化, 进一步加重缺血再灌注损伤。SK&F96365对Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 的抑制呈浓度依赖性增强, 对肝细胞损伤具有保护作用。

**关键词:** Kupffer细胞; 肝缺血再灌注损伤; 钙池操纵的钙通道电流; 钙通道阻滞剂

姜楠, 张宗明, 郭金星, 刘亮, 张弛, 张嫣璐, 张子超. SK&F96365对大鼠肝缺血再灌注损伤后Kupffer细胞钙池操纵的钙通道电流的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(24):2372-2376  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2372.asp>

## 0 引言

肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)是肝移植、复杂肝切除等肝胆外科手术中经常遇到的病理生理过程。许多学者研究发现, Kupffer细胞可能是HIRI的重要介导细胞, Kupffer细胞活化并释放氧自由基、细胞因子、前列腺素、一氧化氮等生物活性介质而导致HIRI<sup>[1]</sup>。新近研究发现, 抑制Kupffer细胞可以减轻HIRI<sup>[2]</sup>, 从而从反面证明Kupffer细胞的活化在HIRI过程中具有重要作用。钙池操纵的钙通道(store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channels, SOC)几乎存在于所有非兴奋细胞和部分兴奋细胞上<sup>[3-6]</sup>, 迄今尚未见Kupffer细胞SOC研究的报道。SK&F96365已在其他细胞上被发现是SOC通道的抑制剂。本研究探讨HIRI对大鼠Kupffer细胞钙池操纵的钙通道电流( $I_{SOC}$ )的影响及SK&F96365的拮抗作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** ♂SD大白鼠, 体质量200-300 g, 中国科学院上海实验动物中心提供; 胶原酶IV型

(collagenase IV), N-2-羟乙基哌嗪-N-2-乙磺酸(HEPES), 乙二醇-双(2-氨基乙基)四乙酸(EGTA), Trypan blue(台盼蓝), CsCl, CsOH, 美国Sigma公司产品; DMEM(美国Gibco公司); SK&F96365(德国默克公司); Thapsigargin (Alexis公司); 小牛血清(上海华美生物工程公司); 电子蠕动泵(保定兰格恒流泵有限公司); 硬质玻璃电极(Would Precision, USA); MP-285三维微操纵器(Sutter Instrument Co, USA); Axopatch 200B膜片钳放大器及pCLAMP 9.0软件包(AXON Instrument, USA); 防震台及静电屏蔽罩(IOI Technology Corporation Limited), Model P-97微电极拉制仪(Sutter Instrument Co, USA)。无 $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ 的K-H原位灌注液(mmol/L): KCl 5,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1, NaCl 115, HEPES 25, EGTA 0.5, 用NaOH调pH至7.2-7.4。磷酸缓冲盐溶液(PBS, g/L): KCl 0.20,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.20, NaCl 8.00,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  2.08。标准电极外液(mmol/L): NaCl 145, KCl 2.8,  $\text{CaCl}_2$  10.0, CsCl 1.0,  $\text{MgCl}_2$  2.0, Glucose 10.0, HEPES 10.0, 用NaOH调pH至7.4。电极内液(mmol/L): CsCl 120.0,  $\text{MgCl}_2$  1.0, EGTA 10.0, HEPES 10.0, Thapsigargin 2  $\mu\text{mol/L}$ , 用CsOH调pH至7.3。

**1.2 方法** 大鼠HIRI模型: 参考Colletti *et al*<sup>[7]</sup>的方法, 加以修改如下: 大鼠用10 g/L戊巴比妥钠(5 mL/kg) ip麻醉, 同时予以肝素(1 U/g) ip抗凝。15 min后, 大鼠固定于操作台上, 脱毛及消毒后取腹部正中切口, 打开腹腔后, 用无损伤血管夹夹闭肝脏门静脉和肝动脉在中叶和左叶的分支, 造成部分肝脏缺血。20 min后移去无创动脉夹, 再灌注40 min后建立成缺血再灌注模型。假手术组不阻断大鼠肝脏门静脉和肝动脉在中叶和左叶的分支, 其余手术步骤同上。Kupffer细胞分离采用低浓度胶原酶循环灌注法: 游离门静脉, 结扎远端, 剪开血管, 置入直径4 mm的硅胶管, 深度不超过第一肝门, 立即用预热37℃的无 $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ 的K-H原位灌注液灌注, 用电子蠕动泵控制流速为20-30 mL/min。剪开胸腔, 夹闭下腔静脉。快速灌注1-2 min, 待肝脏由于灌注液的充盈而膨胀, 出现均匀性颜色苍白后, 再剪开肝下腔静脉, 放出积血积液, 同时置入直径6-8 mm的硅胶管, 供引流用。总计快速灌注冲洗5 min, 以流出液变清和肝表面呈黄白色为准。然后换无 $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ 的K-H原位灌注液为含0.2 g/L胶原酶IV的K-H灌注消化液(37℃预热)循环灌注, 速度5-10 mL/min, 持续10 min至肝变软、塌陷、弹性消失后停止。小心剪取肝脏中叶及左叶, 置入50 mL 预热37℃

## ■ 研发前沿

肝缺血再灌注损伤对Kupffer细胞SOC的影响以及SOC与Kupffer细胞激活的关系是人们关注的热点。

## ■应用要点

从离子通道角度, Kupffer细胞活化以及减轻HIRI为药物的研发提供了实验和理论依据。

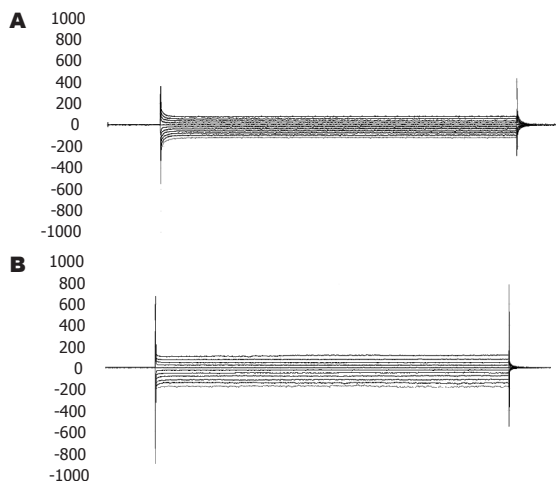


图1 膜电位钳制于-100 mV时, Kupffer细胞 $I_{SOC}$ . A: 假手术组; B: 缺血再灌注组.

的含0.1 g/L胶原酶IV的孵育液中, 剔除肝包膜和结缔组织, 使细胞散落. 孵育时间20 min, 其间水浴振荡200 r/min. 孵育液用200目的不锈钢筛网滤过, 得到肝组织细胞悬液. 差速离心及培养: 将细胞悬液离心(700  $g$ , 7 min), 弃上清. 向沉淀中加入PBS液20-30 mL, 充分吹打, 再离心(50  $g$ , 4 min), 留上清离心(700  $g$ , 5 min), 弃上清, 留沉淀. 向沉淀中加入DMEM, 充分吹打后滴入3.5 mm培养皿中, 置入37°C培养箱中培养. 培养1-2 h后取出, PBS冲洗, 取一培养皿用于细胞计数和鉴定, 对照组与缺血再灌注组分离得到的Kupffer细胞产量、纯度及活性无差异. 细胞产量 $(2.5-3.5) \times 10^6/g$ , 细胞纯度大于90%, 以4 g/L台盼蓝染色, 细胞活性大于85%. 其他加入2.0 mL标准电极外液, 置于倒置显微镜载物台上, 镜下选择细胞膜完整平滑、圆形、透亮、具立体感的细胞用于Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 记录. 采用全细胞膜片钳技术, 在电压钳模式下记录Kupffer细胞 $I_{SOC}$ . 硬质玻璃电极经微电极拉制仪分两步拉制成尖端直径为1-2  $\mu m$ 的电极, 充满电极内液后阻抗为4-8  $M\Omega$ , 当电极尖端与细胞膜之间形成高阻封接( $>1 G\Omega$ )后, 负压或电击破膜, 使电极内液与细胞内液相通, 调节膜片钳放大器的电容一慢控制(C-slow)和电导-串联控制(G-series)抵消瞬时电流, 并记录调节值. 电流信号经放大器放大后通过接口Labmaster TL-1与一台奔腾4计算机相连, 取3 kHz滤波, 采样频率为5 kHz, 设定钳制电位(holding potential, HP)为0 mV, 实验电位(test potential, TP)为-120~+80 mV, 阶跃为20 mV, 持续时间200 ms. 信号采集与贮存, 结果分析等均借助计算机用pCLAMP 9.0软件完成.

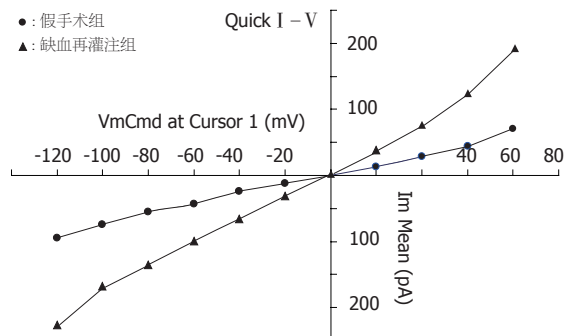


图2 膜电位钳制于-100 mV时, 缺血再灌注组、假手术组 $I_{SOC}$ .

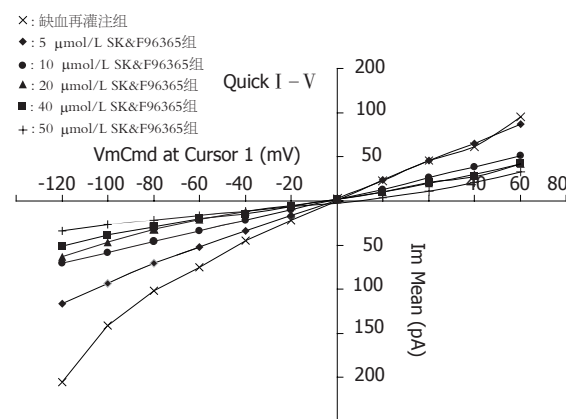


图3 膜电位钳制于-100 mV时, 5-50  $\mu mol/L$ 的SK&F96365对Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 的抑制呈浓度依赖性增强.

**统计学处理** 采用SAS 6.12软件, 实验数据用均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示, 两组间均数比较采用 $t$ 检验, 各浓度实验组与对照组之间均数比较采用配对 $t$ 检验.  $P<0.05$ 表示差异有显著性,  $P<0.01$ 表示差异有高度显著性.

## 2 结果

**2.1 大鼠HIRI对Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 的影响** 膜电位钳制于-100 mV时, 缺血再灌注组 $I_{SOC}$ 明显大于假手术组 $I_{SOC}$ . 假手术组 $I_{SOC}$ 为 $-78.7 \pm 25.2$  pA, 缺血再灌注组 $I_{SOC}$ 为 $-159.3 \pm 27.3$  pA, 两者有显著统计学差异( $P<0.01$ ,  $n=15$ , 图1). 但 $I_{SOC}$  I-V曲线线性关系和反转电位并不改变(图2). 分别测量各膜电位下的 $I_{SOC}$ , 以各脉冲下电流幅值对相应膜电位作图得到 $I_{SOC}$ 的 I-V曲线, 其反转电位约为0 mV.

**2.2 SK&F96365对HIRI Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 的影响** 5-50  $\mu mol/L$ 的SK&F96365对Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 的抑制呈浓度依赖性增强(表1, 图3). 根据寇式修正法计算的半数有效计量 $IC_{50}$ 为6.53  $\mu mol/L$ .

## 3 讨论

HIRI的防治是肝脏外科一项重要课题. 我们观



察到, 缺血再灌注损伤能增加Kupffer细胞的 $I_{SOC}$ , 引起Kupffer细胞内钙离子浓度的增加。可见, SOC的开放及 $I_{SOC}$ 的增大是导致HIRI时形成钙超载的重要原因之一。 $Ca^{2+}$ 作为第二信使, 在Kupffer细胞吞噬病原微生物、清除机体内毒素, 分泌多种细胞因子调节免疫和炎症反应等过程中起着重要作用<sup>[8]</sup>。HIRI过程中, Kupffer细胞由于细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度升高活化, 激活磷脂酶和蛋白水解酶, 促进多种细胞因子和大量氧自由基(reactive oxygen species, ROS)生成, 并且ROS引起一系列的肝细胞的病理生理事件, 如凋亡、坏死和炎症<sup>[9-11]</sup>, 由此我们推测, ROS可能在SOC激活过程中起着重要的作用。我们的前期实验研究发现, 活性ROS可以明显增强HL-7702人肝细胞的 $I_{SOC}$ 。Broad *et al*<sup>[12]</sup>发现, 磷脂酶C和多磷酸肌醇是SOC激活所必须的。新近的资料发现, 在完好无损的细胞中, 具有活性的受体调节的磷脂酶C激活瞬时受体电位通道C3(transient receptor potential channel, TRPC<sub>3</sub>)是通过甘油二酯产物的作用来完成的, 而与蛋白G, 蛋白激酶或三磷酸肌醇无关<sup>[13]</sup>, 目前认为该离子通道的本质是瞬时受体电位通道蛋白家族<sup>[14]</sup>。本实验结果表明, 大鼠HIRI后可以激活Kupffer细胞, 进而产生大量的氧自由基, 与Kupffer细胞膜上的受体结合引起膜磷脂酶C的激活, 然后激活细胞膜上的SOC通道, 导致Kupffer细胞内钙离子超载。应用Kupffer细胞活化抑制剂可以明显减轻肝缺血再灌注损伤。

我们发现, SK&F96365对缺血再灌注损伤的Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 具有抑制作用, 且呈浓度依赖性增强。SK&F96365是一种咪唑分离物, 最先被描述为RACCs的抑制剂: 发现可以抑制人中性粒细胞、血小板、内皮细胞等非兴奋细胞中激动剂诱发的钙内流,  $IC_{50}$ 为10  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[15]</sup>。后来被证实可以抑制很多类型细胞, 如HL-60细胞<sup>[16]</sup>、鼠胸腺淋巴细胞<sup>[17]</sup>、甲状腺FRTL-5细胞<sup>[18]</sup>、血管平滑肌细胞<sup>[19]</sup>的SOC,  $IC_{50}$ 为1-4  $\mu\text{mol/L}$ 。SK&F96365同样可以抑制GH3垂体细胞和兔耳动脉平滑肌细胞的电压依赖性钙离子通道(voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channels, VDCCs)<sup>[15]</sup>。所以, 应用SK&F96365作为SOC的抑制剂, 被严格限制于不具有VDCCs的非兴奋细胞中。Kupffer细胞被证实存在VDCCs, 但我们的前期研究发现, 用EGTA+TG的方法引导的钙离子内流并不能被VDCCs抑制剂维拉帕米所抑制。所以, 该方法并未激活Kupffer细胞的

表 1 SK&F96365对大鼠肝缺血再灌注Kupffer细胞 $I_{SOC}$ 的影响(TP: -100 mV,  $n = 8$ )

Group ( $\mu\text{mol/L}$ )	峰值电流 (pA)	抑制率 (%)
Control	-152.7 $\pm$ 42.5	
SK&F96365 (5)	-81.4 $\pm$ 24.2 <sup>b</sup>	43.9 $\pm$ 18.1
SK&F96365 (10)	-56.1 $\pm$ 26.4 <sup>b</sup>	59.2 $\pm$ 24.0
SK&F96365 (20)	-45.2 $\pm$ 21.6 <sup>b</sup>	66.3 $\pm$ 23.0
SK&F96365 (40)	-34.8 $\pm$ 17.1 <sup>b</sup>	73.8 $\pm$ 17.8
SK&F96365 (50)	-25.6 $\pm$ 13.4 <sup>b</sup>	80.9 $\pm$ 12.6

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Control.

VDCCs, 有关SK&F96365的效应可以看作是对SOC作用的结果。本实验中由EGTA和TG诱发的钙电流可以被5-50  $\mu\text{mol/L}$ 的SK&F96365所抑制, 且抑制率随SK&F96365浓度的提高而增加, SK&F96365抑制SOC的具体机制仍不明确, 目前认为, SK&F96365是直接作用于SOC, 是SOC通道阻滞剂, 虽然这种分类仍然是假定性的, 但从SK&F96365可以抑制VDCCs和SOC这2种完全不同的信号路径的通道来看, 这种假定正确的可能性很大。

总之, 缺血再灌注损伤可以促进SD大鼠Kupffer细胞上SOC的进一步开放, 导致 $I_{SOC}$ 的增大。说明SOC参与缺血再灌注损伤, 造成进入Kupffer细胞的钙离子增加, 引起钙超载, 活化Kupffer细胞促进多种细胞因子和氧自由基大量生成, 进一步加重缺血再灌注损伤。而SK&F96365对Kupffer细胞起到保护作用, 并抑制Kupffer细胞的活化, 减少缺血再灌注肝组织损伤, 为保护HIRI的药物开发提供了实验依据和理论依据。

#### 4 参考文献

- 1 Smedsrod B, De Bleser PJ, Braet F, Lovisetti P, Vanderkerken K, Wisse E, Geerts A. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. *Gut* 1994; 35: 1509-1516
- 2 Zhong Z, Connor H, Mason RP, Qu W, Stachlewitz RF, Gao W, Lemasters JJ, Thurman RG. Destruction of Kupffer cells increases survival and reduces graft injury after transplantation of fatty livers from ethanol-treated rats. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 383-387
- 3 Vazquez G, Wedel BJ, Aziz O, Trebak M, Putney JW Jr. The mammalian TRPC cation channels. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1742: 21-36
- 4 Penner R, Fleig A. Store-operated calcium entry: a tough nut to CRAC. *Sci STKE* 2004; 2004: pe38
- 5 Putney JW Jr. Store-operated calcium channels: how do we measure them, and why do we care? *Sci STKE* 2004; 2004: pe37
- 6 Gregory RB, Hughes R, Riley AM, Potter BV, Wilcox RA, Barritt GJ. Inositol trisphosphate

#### ■名词解释

钙池操纵的钙通道(SOC): 几乎存在所有非兴奋细胞和部分兴奋细胞上一种受体依赖的钙离子通道, 是非兴奋细胞中钙离子进入胞质的重要钙通道, 主要依靠细胞内钙池耗竭而激活, 在细胞分裂、增殖、运动、分泌、能量代谢等方面起着重要作用。

## ■同行评价

本文应用膜片钳技术研究了大鼠肝缺血再灌注对Kupffer细胞膜SOC电流的影响以及SK&F96365对其的抑制作用,讨论了Kupffer细胞SOC在HIRI作用,为寻找减轻HIRI的药物提供了实验基础。实验方法先进,结论令人信服,具有科学性和创新性。

- analogues selective for types I and II inositol trisphosphate receptors exert differential effects on vasopressin-stimulated  $\text{Ca}^{2+}$  inflow and  $\text{Ca}^{2+}$  release from intracellular stores in rat hepatocytes. *Biochem J* 2004; 381: 519-526
- 7 Colletti LM, Remick DG, Burtch GD, Kunkel SL, Strieter RM, Campbell DA Jr. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85: 1936-1943
- 8 Sokirchenko IA. Changes in the Kupffer cells after reversible ischemia of the liver in rats. *Biull Eksp Biol Med* 1993; 116: 548-550
- 9 Fan C, Zwacka RM, Engelhardt JF. Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver. *J Mol Med* 1999; 77: 577-592
- 10 Pardini RS. Toxicity of oxygen from naturally occurring redox-active pro-oxidants. *Arch Insect Biochem Physiol* 1995; 29: 101-118
- 11 Losser MR, Payen D. Mechanisms of liver damage. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 357-367
- 12 Broad LM, Braun FJ, Lievrement JP, Bird GS, Kurosaki T, Putney JW Jr. Role of the phospholipase C-inositol 1,4,5-trisphosphate pathway in calcium release-activated calcium current and capacitative calcium entry. *J Biol Chem* 2001; 276: 15945-15952
- 13 Trebak M, St J Bird G, McKay RR, Birnbaumer L, Putney JW Jr. Signaling mechanism for receptor-activated canonical transient receptor potential 3 (TRPC3) channels. *J Biol Chem* 2003; 278: 16244-16252
- 14 Clapham DE, Runnels LW, Strubing C. The TRP ion channel family. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 387-396
- 15 Merritt JE, Armstrong WP, Benham CD, Hallam TJ, Jacob R, Jaxa-Chamiec A, Leigh BK, McCarthy SA, Moores KE, Rink TJ. SK&F 96365, a novel inhibitor of receptor-mediated calcium entry. *Biochem J* 1990; 271: 515-522
- 16 Demarex N, Lew DP, Krause KH. Cyclopiazonic acid depletes intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  stores and activates an influx pathway for divalent cations in HL-60 cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 2318-2324
- 17 Mason MJ, Mayer B, Hymel LJ. Inhibition of  $\text{Ca}^{2+}$  transport pathways in thymic lymphocytes by econazole, miconazole, and SKF 96365. *Am J Physiol* 1993; 264: C654-C662
- 18 Tornquist K. Activation of calcium entry by cyclopiazonic acid in thyroid FRTL-5 cells. *Cell Calcium* 1993; 14: 411-417
- 19 Zhou JG, Qiu QY, Zhang Z, Liu YJ, Guan YY. Evidence for capacitative and non-capacitative  $\text{Ca}^{2+}$  entry pathways coexist in A10 vascular smooth muscle cells. *Life Sci* 2006; 78: 1558-1563

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》简介

《世界华人消化杂志》创刊于1993-01-15, 原刊名《新消化病学杂志》, 1999-03-25经国家科学技术部和新闻出版总署批准更名为《世界华人消化杂志》, 国科发财字[1999] 071号, 国内统一刊号CN 14-1260/R, 国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内外公开发行的综合性消化病学类学术期刊。2002-11-14经国家工商行政管理总局商标局核定使用商品(第16类), 获得商标注册证第2001071号。《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被中国科技论文统计源核心期刊和中文核心期刊要目总览收录的学术类期刊。《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。《世界华人消化杂志》综合介绍消化病学前沿基础与临床研究的发现, 覆盖消化病学领域中经临床实验证明的技术进展。从1993-2005《世界华人消化杂志》发表的文章可以在线<http://www.wjgnet.com>免费阅读全文。《世界华人消化杂志》综合介绍以下内容: 消化基础研究、消化临床研究、消化内科、消化内镜、消化外科、消化肿瘤、消化介入治疗、消化护理、消化医学影像、消化病理、消化预防医学、消化误诊误治、消化中西医结合、消化检验、消化新技术应用、消化病诊断、消化病治疗、消化新药应用、消化专家门诊。《世界华人消化杂志》开通了<http://www.wjgnet.com/wcjd/ch/index.aspx>在线办公系统, 实现了在线投稿和审稿等功能。