

肝细胞钙振荡的研究进展

张嫣璐, 张宗明

■背景资料

钙振荡是胞质游离钙的一种较为普遍的运动形式。肝细胞在受到激动剂刺激后出现规律性的钙振荡, 其发生机制仍有许多未知环节。肝细胞钙振荡参与肝细胞的多种生理功能, 对其进行深入研究, 具有重要的基础医学理论和临床医学实践意义。

张嫣璐, 同济大学附属同济医院普外一科 上海市 200065
张宗明, 清华大学第一附属医院消化中心普外科 北京市 100016
国家自然科学基金资助项目, No. 30270532, 30670774
教育部“跨世纪优秀人才培养计划”基金资助项目, 教技函 No. 2002-48
清华-裕元医学科学研究基金资助项目, No. 20240000531, 20240000547
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: 2007-07-27 修回日期: 2007-09-11

Advances in calcium oscillations of hepatocytes

Yan-Lu Zhang, Zong-Ming Zhang

Yan-Lu Zhang, Department of 1st General Surgery of Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China
Zong-Ming Zhang, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 30270532, 30670774; Trans-Century Training Programme Foundation for the Talents by the Ministry of Education of China, Official Letter No. 2002-48; and Tsinghua-Yu-Yuan Medical Sciences Fund, No. 20240000531, 20240000547

Correspondence to: Professor Zong-Ming Zhang, Department of General Surgery, Digestive Medical Center, the First Affiliated Hospital of Tsinghua University, 6 Yijiefang, Jiuxian Bridge, Chaoyang District, Beijing 100016, China. zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn

Received: 2007-07-27 Revised: 2007-09-11

Abstract

In hepatocytes, agonists of calcium oscillations induce regular oscillations. Cooperation among the inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor (IP_3R) of the endoplasmic reticulum (ER), calcium channels and Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPases of the plasma membrane is involved in the mechanism underlying oscillations of $[Ca^{2+}]_i$. The characteristics and means of propagation of Ca^{2+} oscillations are different between single cells and multicellular systems (for example, vasopressin, ATP and agonists of α -adrenergic receptors) and inhibitors (such as cations, niflumic acid, U73122, SK&F96365, 2-APB and tetrandrine) are often used to investigate calcium oscillations. Calcium oscillations play an essential role in several physiological functions.

It is significant to regulate it to improve the physiological functions.

Key Words: Hepatocytes; Calcium oscillations; Agonists; Inhibitors

Zhang YL, Zhang ZM. Advances in calcium oscillations of hepatocytes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(26): 2800-2804

摘要

肝细胞在受到激动剂刺激后出现规律性钙振荡, 其发生机制与肝细胞内质网膜上的 IP_3R 、质膜上的钙离子通道及钙泵有关。单个肝细胞的钙振荡与耦合肝细胞群的钙振荡具有各自的特征及传播方式。常用的肝细胞钙振荡激动剂有血管加压素、三磷酸腺苷、 α 受体激动剂等。常用的肝细胞钙振荡抑制剂有阳离子、尼氟灭酸、U73122、SK&F96365、2-APB、粉防己碱等。肝细胞钙振荡参与肝细胞的多种生理功能, 对钙振荡进行有效调节, 对提高肝细胞生理功能有着重要的意义。

关键词: 肝细胞; 钙振荡; 激动剂; 抑制剂

张嫣璐, 张宗明. 肝细胞钙振荡的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15(26): 2800-2804

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2800.asp>

0 引言

钙振荡是胞质游离钙的一种较为普遍的运动形式。肝细胞是一种非兴奋性细胞, 不存在自发钙振荡, 但在受到激动剂刺激后出现规律性的钙振荡。胞质内钙离子通常以浓度振荡的方式转导多种生理学信息, 影响细胞分化、成熟和凋亡等各种生理过程。肝细胞钙振荡与肝细胞的多种生理功能相关, 因此研究肝细胞钙振荡具有重要的基础医学理论和临床医学实践意义, 现将肝细胞钙振荡的研究进展综述如下:

1 肝细胞钙振荡发生机制

关于兴奋性细胞钙振荡的发生, 一般认为与细胞质膜的去极化和电压依赖性钙离子通道有

关. 对于非兴奋性细胞, 目前比较认可的钙振荡发生机制理论是: 激动剂在胞外与细胞膜上的G蛋白耦联受体结合后, 胞内G蛋白的G α 亚基被激活, 进而激活磷脂酶C(PLC); 活化的PLC催化膜脂肌醇二磷酸(PIP₂)水解产生三磷酸肌醇(IP₃)和甘油二酯(DG); IP₃与内质网(ER)膜上的特异性受体结合, 导致胞内钙池的Ca²⁺通道开放, 引起钙池内的Ca²⁺大量释放, 胞质Ca²⁺浓度升高; 起始阶段的Ca²⁺释放可以促使质膜的Ca²⁺通道(CRAC通道, Ca²⁺ release-activated Ca²⁺通道)开放, 引起胞外的Ca²⁺内流, 当胞质Ca²⁺浓度上升到一定程度时, Ca²⁺通道被阻断; 通过位于质膜上的钙泵将胞质Ca²⁺泵出细胞外, 或者通过位于内质网膜上的钙泵泵入钙池内, 胞质Ca²⁺浓度又逐渐降低. 如此循环形成周期性变化, 即细胞质钙离子浓度振荡. 迄今, 该理论仍有许多未知环节, 如上述起始阶段的Ca²⁺释放如何促使质膜的Ca²⁺通道开放, 质膜Ca²⁺通道的特性及胞内调节机制如何, 有待进一步深入研究. 新近的研究指出, Orai1蛋白和STIM1蛋白在CRAC通道激活过程中具有重要作用^[1-10], 为上述问题的解决提供了新线索和途径.

2 肝细胞钙振荡的基本特征

2.1 波型和振幅 钙振荡的波型大致可分为3类: 尖峰型、正弦波型及“钙指纹”型. 胡清华 *et al*^[11]最先使用苯肾上腺素、三磷酸腺苷诱导鼠肝细胞产生钙振荡, 呈尖峰波型, 且振幅恒定于600-800 nmol/L; 峰宽不依赖激动剂浓度, 而随激动剂种类变化, 如苯肾上腺素诱导的峰宽约为7 s, 而三磷酸腺苷则为40 s. 实验还发现激动剂诱发肝细胞钙振荡时, 尖峰的下落期随激动剂的种类而变化, 此现象被称为激动剂特异性波型.

正弦波型钙振荡的振幅比尖峰波型小, 使用浓度为1 μ mol/L和10 μ mol/L的去甲肾上腺素刺激大鼠肝细胞诱发的钙振荡接近于正弦波型. 有些细胞的钙振荡既不是尖峰型, 也不是正弦波型, 他们的波型根据不同的激动剂而呈现不同的波型, 于是有人将这种钙振荡波型多样化的特点描述为“钙指纹”^[11].

2.2 频率 钙振荡的频率依赖于胞外Ca²⁺浓度, 且受Ca²⁺内流能力的影响. Green *et al*^[12]发现钙振荡最初产生的位置是位于靠近质膜的一个特定的区域, 认为质膜的钙离子内流是决定钙振荡频率的关键.

2.3 单个肝细胞钙振荡的特征 对于单个肝细胞而言, 应用作用于磷酸肌醇系统的激素作为激动剂所诱导产生的Ca²⁺振荡, 其频率显著依赖于激动剂的浓度. 对于培养的肝细胞, 通过钙成像技术, 发现胞内钙波是源于细胞膜下的一个特异的位点, 然后以20-25 μ m/s稳定的速度在肝细胞内进行传播, 这个速度是不依赖于激动剂浓度的^[13].

2.4 耦合肝细胞群钙振荡的特征 在耦合肝细胞群, 甚至是对于完整的肝脏来说, 他们之间的钙振荡是具有同步性和并列性的, 对于这种具有缝隙连接结构的细胞而言, 其钙振荡的产生可能是依赖于Ca²⁺或者IP₃的扩散^[14].

对于细胞间钙波的传播, Gaspers *et al*^[15]提出两种模型: (1)激素激发整个肝小叶IP₃水平上升, 最初的Ca²⁺上升与IP₃一起进一步促使Ca²⁺从内质网中释放出来(CICR). Ca²⁺通过缝隙连接来激活邻近细胞的IP₃R从而产生钙波. 此处Ca²⁺浓度的上升和胞间钙波的传播率是不依赖于激动剂的浓度的. (2)最初Ca²⁺浓度的上升, 刺激PLC激活, 从而使得IP₃大量产生, 继而触发内质网释放Ca²⁺.

Combettes *et al*^[13]通过对肝细胞耦合细胞群的研究证明: 钙信号先起源于1个细胞, 继而按顺序传播到与其连接的细胞. 这种从第一个发生钙振荡的细胞开始, 顺序激活其余细胞产生钙振荡的机制, 是肝细胞耦合细胞群的内在特性. Combettes *et al*^[13]同时还观察到以下的现象: (1)对于同一个肝细胞, 反复使用激素会重复引发钙振荡; (2)反复加入激素, 不会改变耦合细胞群内激活的先后顺序; (3)即使把血管加压素和去甲肾上腺素浓度增加100倍也不会改变耦合细胞群中细胞激活的先后顺序; (4)耦合细胞群内钙振荡的激活速度与激动剂的浓度是显著相关的; (5)抑制耦合细胞群内处于中间位置的细胞, 是不会影响到剩余细胞的激动顺序; (6)耦合细胞群比单个肝细胞对激素的作用更为敏感.

3 常用的肝细胞钙振荡激动剂

钙振荡的激动剂主要是增加三磷酸肌醇浓度的药物, 比较常用的有血管加压素、三磷酸腺苷和 α 受体激动剂等.

3.1 血管加压素(vasopressin) 血管加压素通过与肝细胞膜上的G蛋白受体结合, 进而激活PLC, 通过磷脂酰肌醇系统, 动员胞内钙池释放, 使胞内Ca²⁺浓度增加^[16]. 通常使用的能够有效引发规

■ 研发前沿

肝细胞钙振荡的发生机制与肝细胞内质网膜上的IP₃R、质膜上的钙离子通道及钙泵有关, 但仍有诸多具体环节不清. 单个肝细胞的钙振荡与耦合肝细胞群的钙振荡具有各自的特征及传播方式.

■创新盘点

有关肝细胞钙振荡的综述尚未见报道。本文较全面地总结了肝细胞钙振荡的发生机制、波形特征、常用激动剂和抑制剂,并对其生理和病理学意义进行了系统总结。

律钙振荡的浓度为20-500 pmol/L, 频率为0.3-0.8次/min, 幅度为600-800 nmol/L。

3.2 三磷酸腺苷(ATP) 细胞外ATP作为一种重要的信号分子, 通过作用于细胞膜上的特异性受体来调控细胞内的各种生理活动, 其效果具有时间和浓度依赖性。ATP作用的细胞膜受体是P₂嘌呤受体, 目前分为P₂X和P₂Y两大类, P₂X属配体门控通道离子型, 生理条件下对Na⁺、K⁺和Ca²⁺具有选择性通透作用。P₂Y属G蛋白偶联受体^[17]。胞外P₂Y受体的信号传递机制是通过激活PLC信号系统, 产生第二信使物质IP₃, 激活IP₃R, 从而动员胞内钙池释放, 使胞内Ca²⁺浓度增加。肝细胞中, 高浓度100 μmol/L的ATP能够耗竭胞内钙库, 从而打开胞外钙离子内流的通道。通常使用的能够有效引发规律钙振荡的浓度为0.5-1.2 μmol/L, 频率约为0.2次/min, 幅度为600-800 nmol/L。

3.3 α受体激动剂 肝细胞膜上主要的肾上腺素素为α₁和α₂亚型。有报道称, 大鼠肝细胞膜上Ca²⁺内流主要由α_{1b}肾上腺素受体介导^[18]。去甲肾上腺素, 作为代表性的α受体激动剂, 也是通过激活PLC信号系统, 产生第二信使物质IP₃, 激活IP₃R, 从而动员胞内钙池释放, 使胞内Ca²⁺浓度增加。

4 常用的肝细胞钙振荡抑制剂

针对肝细胞钙振荡的发生机制, 使用抑制剂抑制该产生过程中的相对应的步骤, 即可抑制钙振荡。常用的药物为阳离子、花生四烯酸抑制剂、PLC的抑制剂、胞外钙离子内流钙通道抑制剂等。

4.1 阳离子 最简单的肝细胞钙振荡抑制剂是Ca²⁺模仿物, 如3价镧系阳离子和某些2价阳离子, 他们可以与肝细胞的钙池操纵的钙通道(store-operated calcium channels, SOC)Ca²⁺结合位点结合而抑制Ca²⁺内流。例如Gd³⁺, 他是Ca²⁺模拟物, 在肝细胞中, 1 μmol/L的Gd³⁺可以抑制肾上腺素和血管加压素所诱发的钙振荡^[18]。

4.2 花生四烯酸酶抑制剂 花生四烯酸可抑制肝细胞钙离子内流^[19], 环氧合酶参与花生四烯酸的代谢, 尼氟灭酸(niflumic acid)是环氧合酶的抑制剂。抑制花生四烯酸的代谢酶可以抑制SOC的机制目前不清楚, 可能与他们抑制线粒体ATP的合成, 从而抑制SOC及干扰胞质内pH值有关^[20]。

4.3 PLC的抑制剂 U73122是PLC的阻断剂之一, 可以通过作用于PLC而进一步影响钙离子的浓度。但Berven *et al*^[21]发现25 μmol/L的U73122能够完全抑制甘油磷酸肌醇二磷酸(GPIP2)和

thapsigargin诱导肝细胞胞外钙离子内流, 而这个钙内流过程是不需要PLC参与的。他们提出, 对于肝细胞而言, U73122抑制SOC钙离子内流的机制与抑制PLC活化机制是不同的。U73122的抑制作用, 可能是由于抑制了SOC介导的钙内流过程中的一个环节, U73122对于SOC钙离子内流的抑制作用比他对PLC的抑制作用更敏感。

4.4 胞外钙离子内流阻断剂 SK&F96365是咪唑类化合物, 最初将其定义为受体介导的钙内流通道抑制剂, 并可抑制电压依赖性钙离子通道(voltage-dependent calcium channels, VDCC), 在人白细胞、血小板及内皮细胞上均发现其可抑制激动剂激活的钙内流(IC₅₀约为10 μmol/L)^[22]。后来有实验陆续报道其可以抑制HL-60、淋巴细胞等多种细胞的SOC。所以, 应用SK&F96365作为SOC抑制剂, 限于没有VDCC的非兴奋性细胞^[20]。肝细胞中, 50 μmol/L的SK&F96365能够抑制血管加压素和肾上腺素诱导的钙振荡^[18]。

2-APB是一种具有多种作用的具有细胞膜通透性的有机复合物, 在H4-IIIE肝细胞中, 75 mmol/L的2-APB并不抑制IP₃诱发的Ca²⁺释放, 100 mmol/L的2-APB对垂体后叶素诱导的钙池内钙释放亦无影响, 但对SOC却有抑制作用, 提示2-APB抑制SOC的同时并不抑制IP₃诱导的钙池内钙释放^[20]。在肝细胞中, 75 μmol/L的2-APB可以抑制完全血管加压素和肾上腺素诱导的钙振荡^[18], 并发现2-APB的抑制作用是可逆的, 提示2-APB可能直接作用于SOC。

粉防己碱(tetrandrine)是从防己科植物粉防己根中提取的生物碱, 为双苄基异喹啉衍生物, 之前认为其是磷脂酶A₂(PLA₂)的抑制剂。有实验证明, 粉防己碱可提高四氯化碳损伤的肝细胞活力, 减少丙二醛形成和乳酸脱氢酶释放, 减低细胞内钙离子浓度^[23]。但是, Rychkov *et al*^[19]通过膜片钳试验提出, 粉防己碱可能不是PLA₂的抑制剂, 因为粉防己碱对于肝细胞SOC电流(Isoc)具有迅速以及可逆的抑制作用。

5 肝细胞钙振荡的生理和病理学意义

5.1 细胞自身保护作用 细胞Ca²⁺振荡既触发了相应的生理或病理效应, 又最大限度地利用、节约了能量, 同时还限制细胞过分摄钙, 避免磷酸酶、蛋白酶等活化造成的细胞损伤, 维护细胞对刺激的反应性。

5.2 周期性生理效应 胞质游离Ca²⁺是细胞内第2

信使, 其浓度的周期性升降, 必然引起他所介导的生物效应如分泌等过程呈周期性起伏. 胰岛素分泌与钙振荡之间有着密切的关系^[24], 肝脏也是人体的一个重要的分泌器官, 对于肝细胞分泌与其钙振荡之间的关系, 也有待进一步的研究.

5.3 调控肝细胞糖原代谢 肝糖原降解可由去甲肾上腺素和血管加压素等激素促发, 而去甲肾上腺素、血管加压素能够导致反复性的钙离子振荡. 糖原降解是通过磷酸化-去磷酸化动力学过程进行的, 他是通过肝细胞内糖原磷酸化酶完成. 糖原磷酸化酶的功能是控制糖原降解, 他能感应细胞中的血糖水平, 在需要时降解糖原释放葡萄糖. 钙振荡频率越高, 磷酸化蛋白的转化率也越高, 促进糖原的分解. 频率降低, 会减缓糖原的分解.

5.4 调控肝细胞增殖 Thy-1是一种具有生长抑制作用的细胞膜表面糖蛋白, 可抑制ras基因引起的细胞恶变. Sugimoto *et al*^[25]通过实验发现, Thy-1通过抑制有丝分裂原诱发的钙振荡而发挥效应. 钙信号的变化可引起细胞生长缺陷, 从而可牵涉到某些癌症的成因机制. 与之相应地, 通过干扰钙振荡, 就能减少细胞的增殖.

5.5 调控肝细胞线粒体代谢 Hajnoczky *et al*^[26]通过比较肝细胞胞质钙振荡与线粒体内还原型辅酶 I / II 浓度变化之间的关系, 提出线粒体内氧化还原反应也存在与胞质钙振荡同步的振荡现象, 并且当胞质钙振荡的频率低于0.2次/min时, 可以在线粒体内观察到还原型辅酶 I / II 浓度的变化. 当胞质振荡频率增加时, 这种振荡波开始相互融合, 当胞质钙振荡频率达到0.5-1.0次/min时, 线粒体内的振荡波完全融合消失, 表现为还原型辅酶 I / II 浓度增加, 并维持在一定水平上. 该实验还提出这样一个概念: 相比较而言, 对于线粒体代谢的调节, 胞质钙离子浓度的频率变化比其幅度变化更重要.

5.6 调节肝细胞基因表达 肝细胞胞内钙振荡的主要涉及肝脏的代谢和基因的转录. 实验研究发现, Ca^{2+} 振荡作用可使T细胞在较弱的抗原刺激下即可被激活, 这相当于降低了有效 Ca^{2+} 的阈值, 钙信号可通过不同的振荡频率活化不同的转录因子, 从而精细调控T细胞活化后各种细胞因子基因的表达^[27].

另外, 钙振荡的频率通过刺激各种转录因子(NF-AT, NF- κ B和OAP)诱发不同的基因表达^[15], 从而可以调节Ras和MAP激酶通路^[28].

总之, 肝细胞的钙振荡参与肝细胞的多种生理功能. 深入探讨肝细胞钙振荡的发生机制和特征, 积极探寻影响其发生、发展的细胞内外因素, 并针对有关影响因素加以有效的干预, 对提高肝细胞生理功能、降低肝细胞病理损害具有重要意义.

6 参考文献

- 1 Lorin-Nebel C, Xing J, Yan X, Strange K. CRAC channel activity in *C. elegans* is mediated by Orai1 and STIM1 homologues and is essential for ovulation and fertility. *J Physiol* 2007; 580: 67-85
- 2 Strange K, Yan X, Lorin-Nebel C, Xing J. Physiological roles of STIM1 and Orai1 homologs and CRAC channels in the genetic model organism *Caenorhabditis elegans*. *Cell Calcium* 2007; 42: 193-203
- 3 Li Z, Lu J, Xu P, Xie X, Chen L, Xu T. Mapping the interacting domains of STIM1 and Orai1 in CRAC channel activation. *J Biol Chem* 2007
- 4 Ong HL, Cheng KT, Liu X, Bandyopadhyay BC, Paria BC, Soboloff J, Pani B, Gwack Y, Srikanth S, Singh BB, Gill D, Ambudkar IS. Dynamic assembly of TRPC1-STIM1-Orai1 ternary complex is involved in store-operated calcium influx. Evidence for similarities in store-operated and calcium release-activated calcium channel components. *J Biol Chem* 2007; 282: 9105-9116
- 5 Huang GN, Zeng W, Kim JY, Yuan JP, Han L, Muallem S, Worley PF. STIM1 carboxyl-terminus activates native SOC, I(crac) and TRPC1 channels. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1003-1010
- 6 Soboloff J, Spassova MA, Tang XD, Hewavitharana T, Xu W, Gill DL. Orai1 and STIM reconstitute store-operated calcium channel function. *J Biol Chem* 2006; 281: 20661-20665
- 7 Spassova MA, Soboloff J, He LP, Xu W, Dziadek MA, Gill DL. STIM1 has a plasma membrane role in the activation of store-operated Ca^{2+} channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 4040-4045
- 8 Feske S, Gwack Y, Prakriya M, Srikanth S, Puppel SH, Tanasa B, Hogan PG, Lewis RS, Daly M, Rao A. A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. *Nature* 2006; 441: 179-185
- 9 Vig M, Peinelt C, Beck A, Koomoa DL, Rabah D, Koblan-Huberson M, Kraft S, Turner H, Fleig A, Penner R, Kinet JP. CRACM1 is a plasma membrane protein essential for store-operated Ca^{2+} entry. *Science* 2006; 312: 1220-1223
- 10 Zhang SL, Yu Y, Roos J, Kozak JA, Deerinck TJ, Ellisman MH, Stauderman KA, Cahalan MD. STIM1 is a Ca^{2+} sensor that activates CRAC channels and migrates from the Ca^{2+} store to the plasma membrane. *Nature* 2005; 437: 902-905
- 11 胡清华, 王迪浚. 钙振荡. *生理科学进展* 1994; 25: 131-136
- 12 Green AK, Zolle O, Simpson AW. Regulation of $[\text{Ca}^{2+}]_c$ oscillations by plasma membrane Ca^{2+} fluxes: a role for natriuretic peptides. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 934-938
- 13 Combettes L, Tran D, Tordjmann T, Laurent M, Berthon B, Claret M. Ca^{2+} -mobilizing hormones

■应用要点

本文深入探讨了肝细胞钙振荡的发生机制和特征, 积极探寻了影响其发生、发展的细胞内外因素, 并针对有关影响因素的有效干预措施, 对提高肝细胞生理功能、降低肝细胞病理损害具有重要意义.

■同行评价

本文全面的综述了肝细胞钙振荡研究进展,内容新颖,叙述全面,层次清楚,具有高度的科学性,继续研究性和可读性。

- induce sequentially ordered Ca^{2+} signals in multicellular systems of rat hepatocytes. *Biochem J* 1994; 304 (Pt 2): 585-594
- 14 Wu D, Jia Y, Zhan X, Yang L, Liu Q. Effects of gap junction to Ca^{2+} and to IP(3) on the synchronization of intercellular calcium oscillations in hepatocytes. *Biophys Chem* 2005; 113: 145-154
- 15 Gaspers LD, Thomas AP. Calcium signaling in liver. *Cell Calcium* 2005; 38: 329-342
- 16 Rychkov GY, Litjens T, Roberts ML, Barritt GJ. ATP and vasopressin activate a single type of store-operated Ca^{2+} channel, identified by patch-clamp recording, in rat hepatocytes. *Cell Calcium* 2005; 37: 183-191
- 17 王明霞, 任雷鸣, 王红芳. 细胞外ATP和腺苷及其受体与细胞凋亡. *中国药理学通报* 2006; 22: 1029-1034
- 18 Gregory RB, Barritt GJ. Evidence that Ca^{2+} -release-activated Ca^{2+} channels in rat hepatocytes are required for the maintenance of hormone-induced Ca^{2+} oscillations. *Biochem J* 2003; 370: 695-702
- 19 Rychkov GY, Litjens T, Roberts ML, Barritt GJ. Arachidonic acid inhibits the store-operated Ca^{2+} current in rat liver cells. *Biochem J* 2005; 385: 551-556
- 20 张驰, 张宗明. 钙池操纵的 Ca^{2+} 通道研究中工具药的应用及进展. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 231-234
- 21 Berven LA, Barritt GJ. Evidence obtained using single hepatocytes for inhibition by the phospholipase C inhibitor U73122 of store-operated Ca^{2+} inflow. *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 1373-1379
- 22 周华, 马嵘, 孔德虎. 库容性钙内流通道调节剂的研究进展. *国外医学药学分册* 2005; 32: 379-383
- 23 秦大莲, 余崇林. 粉防己碱药理及其在消化系统疾病中的应用研究进展. *泸州医学院学报* 2005; 28: 379-380, 384
- 24 Zhan X, Wu D, Yang L, Liu Q, Jia Y. Effects of both glucose and IP(3) concentrations on action potentials in pancreatic beta-cells. *Eur Biophys J* 2007; 36: 187-197
- 25 Sugimoto Y, Fu T, Hirochika R, Nakauchi H, Ikawa Y, Nozawa Y. Thy-1 inhibits mitogen-induced Ca^{2+} oscillation in ras-transformed mouse fibroblasts. *Exp Cell Res* 1992; 203: 230-235
- 26 Hajnoczky G, Robb-Gaspers LD, Seitz MB, Thomas AP. Decoding of cytosolic calcium oscillations in the mitochondria. *Cell* 1995; 82: 415-424
- 27 杨琳, 郭明秋. 成熟和衰老T细胞活化后钙信号的研究进展. *中国免疫学杂志* 2006; 22: 192-194
- 28 Kupzig S, Walker SA, Cullen PJ. The frequencies of calcium oscillations are optimized for efficient calcium-mediated activation of Ras and the ERK/MAPK cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7577-7582

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2007 全国早期胃癌及消化病进展研讨会征文通知

本刊讯 由中华医学会消化内镜学会主办, 中华消化内镜学会胃病学组、浙江省消化内镜学会、温州医学院、上海市胃肠肿瘤重点学科承办的2007全国早期胃癌及消化病进展研讨会将于2007-11-16/18在浙江省温州市举行. 邀请国内外专家作专题讲演及内镜操作演示.

1 征文内容和要求

(1)有关早期胃癌及消化病进展; (2)胃癌及消化病诊疗的最新技术及研究成果. 投稿截止日期: 2007-10-10.

2 联系方式

夏宣平, 325000, 浙江省温州市学院西路109号, 温州医学院附属第二医院消化内科; 贾国葆, 325000, 浙江省温州市温州医学院附属第一医院消化内科. Email: feyxh@163.com或xxpsummer@yahoo.com.cn.