

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.002

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190422.1529.004.html(2019-04-23)

## 大鼠急性一氧化碳中毒后心脏缝隙连接的重构\*

王学惠<sup>1</sup>,李慧丹<sup>1</sup>,朱秀英<sup>2</sup>,刘慧兵<sup>1</sup>,张永春<sup>1△</sup>

(新乡医学院第一附属医院:1.心血管内科;2.急诊科,河南卫辉 453100)

[摘要] 目的 探讨大鼠急性一氧化碳中毒(ACOP)后心脏缝隙连接的重构及心脏受损的机制。

方法 将40只青年雄性Wistar大鼠分成ACOP组、对照组,每组20只。采用腹腔内注射纯一氧化碳气体制备ACOP动物模型。2h以后做心电图、采血及取材,分别检测血中碳氧血红蛋白(HbCO)水平;免疫组织化学(IHC)检测心肌组织缝隙连接蛋白43(Cx43)的分布;Western blot检测分析心肌组织总Cx43(T-Cx43)、磷酸化Cx43(P-Cx43)的水平;透射电镜观察心肌组织的超微结构。结果 与对照组比较,ACOP组大鼠尾血中HbCO水平明显增高( $P<0.05$ );心率明显减慢,心电图出现多种心律失常及心肌缺血改变( $P<0.05$ )。IHC检测显示,ACOP组大鼠左心室心肌Cx43分布排列紊乱,端-端连接处表达减少,侧-侧连接处及细胞表面表达增加;Western blot检测显示ACOP组大鼠左心室心肌P-Cx43水平明显降低( $P<0.05$ ),而T-Cx43水平两组大鼠比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );电镜下显示ACOP组大鼠左心室心肌肌原纤维水肿,排列紊乱,闰盘显示结构模糊不清,部分闰盘融合消失。结论 ACOP后大鼠心脏Cx43分布紊乱、磷酸化程度降低、缝隙连接超微结构受损,可能是ACOP后心律失常发生的解剖学基础。

[关键词] 急性一氧化碳中毒;心脏;缝隙连接

[中图分类号] R595.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)17-2886-04

## Remodeling of cardiac gap junctions after acute carbon monoxide poisoning in rats\*

WANG Xuehui<sup>1</sup>, LI Huidan<sup>1</sup>, ZHU Xiuying<sup>2</sup>, LIU Huibing<sup>1</sup>, ZHANG Yongchun<sup>1△</sup>

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui, Henan 453100, China)

[Abstract] Objective To investigate the remodeling of cardiac gap junctions and the pathogenesis of myocardial damage in rats after acute carbon monoxide poisoning (ACOP).

Methods Young male Wistar rats were randomly divided into the ACOP group and the control group, with 20 rats in each group. ACOP models were prepared by intraperitoneal injection of pure CO gas. After 2 hours, electrocardiogram was adopted and sample of blood and cardiac tissue were taken for testing carboxyhemoglobin (HbCO) level in blood. Changes of distribution of connexin 43 (Cx43) was observed through immunohistochemical (IHC) method. Protein levels of Total Cx43 (T-Cx43) and P-Cx43 in myocardium tissue were detected by Western blot. Ultrastructure of myocardium was observed by transmission electron microscopy. Results As comparing with the control group, concentration of HbCO in blood increased obviously, heart rate is slower, and there are various arrhythmia and myocardial infarction in electrocardiogram of rats with ACOP ( $P<0.05$ ). Distribution of connexin 43 in left ventricular myocardium is disorder by IHC staining, junction in end-end decreased while that in side-side and cell surface increased. The protein levels of P-Cx43 in left ventricular myocardium was significantly lower ( $P<0.05$ ), however, there was no statistically significant difference in T-Cx43 level between the two groups. Myocardial ultrastructure in left ventricular myocardium of ACOP rats were observed that there are obvious changes by electromicroscope. Myofibril was swelling and disordered. The structure of intercalated discs and gap junction were destroyed, part of them dissolved or disappeared. Conclusion The distribution of Cx43 was disordered, the phosphorylation was reduced, and the ultrastructure of gap junction was damaged, which may be the anatomical basis for the occurrence of arrhythmia after ACOP.

[Key words] acute carbon monoxide poisoning; heart; gap junction

急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning, ACOP)是我国北方冬季最常见的急性中毒性

\* 基金项目:河南省基础与前沿技术研究计划项目(142300410191);河南省科技攻关计划项目(152102310114, 182102310182)。作者简介:王学惠(1970—),副主任医师,博士,主要从事心律失常的基础与临床研究。△ 通信作者, E-mail: yongchunzhangoo@126.com。

疾病,也是病死率最高的职业中毒<sup>[1-2]</sup>。在许多国家是家庭事故和自杀的主要原因,主要是由于对心脏和中枢神经系统的损害<sup>[3-5]</sup>。国内外屡见报道 ACOP 引起的神经系统损害,而对心脏损害关注不够。ACOP 引起心肌损伤表现为心律失常、心力衰竭等,早期表现以心律失常为主,其确切发病机制不清。而关于 ACOP 条件下心肌缝隙连接的改变,国内外鲜见报道。本研究采用大鼠为实验动物,应用腹腔内注射纯一氧化碳气体,制备 ACOP 动物模型,观察心肌缝隙连接改变,拟探讨 ACOP 导致心肌损害的发病机制。

## 1 材料与方法

**1.1 材料 动物:**健康雄性青年 Wistar 大鼠 40 只,3~5 月龄,体质量(300±25)g,购于新乡医学院实验动物中心。试剂:小鼠缝隙连接蛋白(connexin,Cx)43 多克隆抗体购自美国 Zymed,山羊抗小鼠 IgG 购自北京中山生物公司。二氨基联苯胺(DAB)试剂盒,两步免疫组织化学(IHC)检测试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 动物分组** 将 40 只健康雄性青年 Wistar 大鼠分为 ACOP 组和对照组,每组 20 只。

**1.2.2 一氧化碳气体的制备** 制备一氧化碳气体采用甲酸加浓硫酸,浓硫酸用作脱水剂,可得纯净的一氧化碳气体,将一氧化碳气体收集在负压引流袋中备用,于应用前新鲜制备。

**1.2.3 ACOP 动物模型的建立** 参照 PENNEY<sup>[6]</sup>报道方法并改进。ACOP 组大鼠腹腔内注射一氧化碳气体 170 mL/kg,对照组大鼠腹腔内注射空气 170 mL/kg。

**1.2.4 大鼠心电图的描述** 腹腔注射 2 h 后,通过腹膜内注射水合氯醛(300 mg/kg)麻醉动物。将大鼠固定在手术台上,用普通的单通道心电图机,将输出肢体导线的 4 个电极转换成鳄鱼夹。走纸速度为 25 mm/s,电压为 10 mv/mm。选择抗干扰,记录 II 导联 30 s。

**1.2.5 测定尾血碳氧血红蛋白(HbCO)水平** 中毒后 2 h,通过尾切法采集大鼠的尾血,并通过改进的 Rodkey FL 微量定量法测量血液 HbCO 水平。

**1.2.6 ACOP 评价标准** 观察大鼠反应和检测尾血 HbCO 的水平来确定中毒程度。重度 ACOP 大鼠表现为精神萎靡,四肢瘫软,运动少,呼吸急促,有便溺。

**1.2.7 心肌组织 Cx43 IHC 染色** 取左心室心肌组织,脱水后冰冻切片,厚度 7 μm。采用 IHC 染色方法,操作步骤如下:玻片复温后磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗 3 min,0.3% Triton-100 室温孵育 10 min, PBS 漂洗 3 次×3 min,再 0.3% 过氧化氢室温孵育 10 min, PBS 漂洗 3 次×3 min,用 5% 驴血清室温封闭 1 h,滴加 1:100 稀释的 Cx43 多克隆抗体,4℃ 孵育过夜,

PBS 漂洗 3 次×3 min,滴加二抗,室温孵育 30 min, PBS 漂洗 3 次×3 min,应用 DAB 溶液显色,用蒸馏水冲洗,用苏木精复染,用乙醇梯度脱水,用二甲苯透明,并用中性胶封片。以抗体稀释液代替一抗作为阴性对照。阳性结果判断:Cx43 表达阳性是深棕色颗粒,苏木精复染的细胞核是淡蓝色的。

**1.2.8 左心室心肌组织 Cx43 定量检测** 取约 30 mg 的心肌组织置于研钵内,用液氮研磨,并加入裂解液,离心后取上清液,应用二喹啉甲酸(BCA)法检测蛋白浓度。加入 5×上样缓冲液后,每孔上样蛋白 50 μg,行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离后,采用 Western blot 将蛋白质转至氯二氟乙烯(PVDF)膜,用 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h,然后分别加入抗 Cx43 和 GAPDH 的抗体,4℃ 摇床孵育过夜。用 TBST 漂洗 3 次×10 min,洗膜后加入二抗,室温孵育 1 h,用 TBST 漂洗 3 次×10 min,加入电化学发光(ECL)显色,凝胶成像仪扫描拍照,用 Image J 软件进行条带灰度分析,以 Cx43 与 GAPDH 条带的比值来评定 Cx43 表达水平。

**1.2.9 透射电镜观察心肌超微结构** 麻醉后立即开胸取出心脏,将左心室心肌组织切成 1 mm<sup>3</sup> 的大小块状,快速置于 4% 戊二醛溶液中固定,固定 24 h 后,将标本送至西安交通大学电镜实验中心进行检测。先将组织块冲洗,应用 1% 锇酸固定 1 h,再梯度丙酮脱水,应用环氧树脂浸透,然后包埋,聚合,切片,片厚约 50 nm。应用醋酸铀和柠檬酸铅双重染色,日立 H-7650 型透射电子显微镜下观察心肌组织的超微结构。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

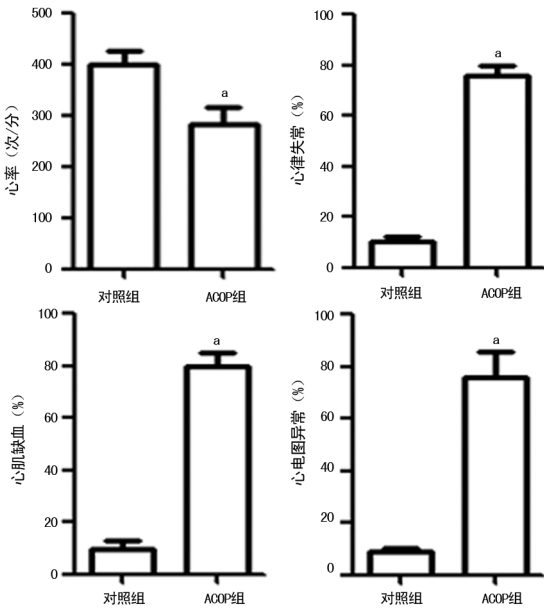
**2.1 两组大鼠血液 HbCO 水平比较** ACOP 组大鼠中毒后,5~10 min 出现烦躁、撞笼,15~25 min 出现活动减少、抽搐和昏迷。嘴唇的黏膜、肢端的皮肤颜色转为樱桃红色,部分大鼠出现角弓反张。对照组大鼠无上述表现。2 h 后采大鼠尾血检测 HbCO 水平,ACOP 组为(65.13±4.02)%,对照组为(5.22±0.89)%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.2 两组大鼠心电图比较** ACOP 组大鼠出现心率减慢,窦性心动过缓、心房纤颤及 S-T 段压低或抬高的改变。心电图异常总发生率为 80.00%,与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 1。

**2.3 两组大鼠心肌组织 Cx43 IHC 染色比较** 对照组光镜下观察,Cx43 表达阳性的棕色颗粒,呈高度规律性排列、分布密集。在心肌纤维纵切面,棕色颗粒呈簇状,多数分布在垂直于心肌细胞长轴的端-端连接处,而少数分布于与长轴平行的侧-侧连接处。ACOP 组光镜下观察,Cx43 表达阳性的棕色颗粒,呈无序、

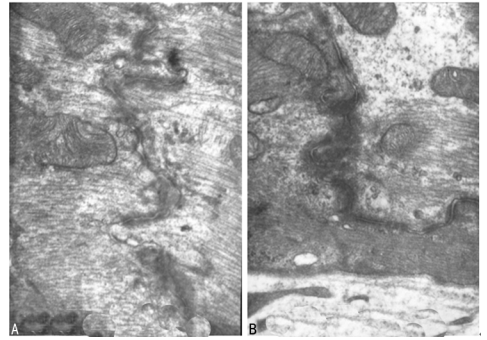
紊乱分布,端-端处棕色颗粒分布减少,侧-侧处及细胞表面分布增加,见图 2。

原纤维溶解,部分肌节断裂;线粒体肿胀,基质密度淡,线粒体脊排列紊乱;闰盘结构模糊,部分闰盘融合消失,见图 4。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较

图 1 两组大鼠心电图相关指标比较



A: 对照组; B: ACOP 组

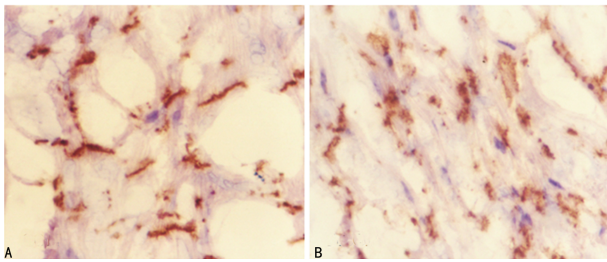
图 4 两组大鼠左心室心肌组织的超微结构 (×20 000)

### 3 讨论

一氧化碳中毒对机体的损害主要是缺氧。一氧化碳中毒可引起心肌缺氧,加上一氧化碳对心肌细胞的直接毒性作用,更容易引起心肌损伤<sup>[7]</sup>。ACOP 引起心肌缺血或梗死的机制有<sup>[8]</sup>: (1) 由于一氧化碳和 Hb 结合形成 HbCO,血液的携氧能力降低, O<sub>2</sub>-Hb 解离曲线向左移,使氧气不能释放到组织,导致组织缺氧; (2) 一氧化碳和肌红蛋白结合使心肌线粒体受损,它与线粒体中的细胞色素氧化酶相结合,可抑制细胞呼吸链,可以引起细胞呼吸抑制,造成组织进一步缺氧,血管内皮细胞肿胀,血液循环发生障碍,血栓形成,可阻断冠状动脉血管,导致心肌梗死。ACOP 引起各种心律失常的机制<sup>[8]</sup>: 当 ACOP 引起心肌细胞急性缺氧时,会导致心肌细胞缺乏能量,局部酸性代谢产物增加,导致细胞膜的离子转运功能受损,细胞内钾丢失,而钠滞留。特殊传导系统的潜在起搏膜电位降低,去激化速度减慢,自律性增高,而传导性降低。引起电兴奋传导产生单向阻滞、折返,也可产生异位节律,发生各种心律失常。

ACOP 后出现心肌损伤,临床特征以心电图异常为主,ACOP 后心电图无特异性改变。常见心电图异常为 T 波低平、倒置、S-T 段压低或抬高、Q-T 间期延长,可出现早搏、心房颤动、房室和室内传导阻滞、低电压等<sup>[9-10]</sup>。本研究在 ACOP 组大鼠的心电图中观察到心肌受损和多种心律失常,与文献一致。

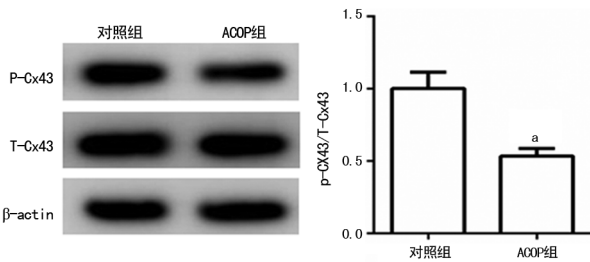
缝隙连接主要存在于闰盘处,是心肌细胞间连接的主要方式。缝隙连接使心脏成为功能上的整体,使各部位协调运动。在成年心脏,缝隙连接主要位于细胞两端闰盘处,由连接蛋白组成的两个连接子对接而成,而连接子又由 6 个亚单位-连接蛋白组成<sup>[11]</sup>。多种心血管疾病的发生、发展与缝隙连接通道功能的受损有关,也与 Cx 表达改变有关,尤其在心律失常发生中的作用<sup>[12]</sup>。哺乳类动物心室肌主要表达连接蛋白是 Cx43, Cx43 属于磷蛋白, P-Cx43 对缝隙连接通道功能有非常重要的影响<sup>[13]</sup>。



A: 对照组; B: ACOP 组

图 2 大鼠心肌组织 Cx43 IHC 染色 (×400)

**2.4 两组大鼠左心室心肌组织 Cx43 水平比较** ACOP 组与对照组大鼠总 Cx43(T-Cx43)表达水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而 ACOP 组大鼠磷酸化 Cx43(P-Cx43)表达明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且 P-Cx43/T-Cx43 两组比较差异有统计学意义 (0.9039 vs. 0.4905,  $P < 0.05$ ), 见图 3。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较

图 3 两组大鼠左心室心肌组织 Cx43 水平比较

**2.5 两组大鼠心肌组织超微结构比较** 电子显微镜观察显示,对照组大鼠心肌细胞肌丝排列整齐,结构清晰,肌节规则,线粒体水平丰富,脊呈板层状横向排列且致密;闰盘结构清晰,糖原水平丰富。ACOP 组大鼠肌原纤维水肿,排列紊乱,电子密度降低,部分肌

缝隙连接的分布和功能状态与心肌细胞的传导方向和速度密切相关。在心房肌,电兴奋通过缝隙连接纵向传导速度较横向传导速度快 10~20 倍,而在心室肌中传导速度快 3 倍,与 Cx 主要分布在心肌细胞两端特点相一致;利用 Cx43 基因的定标突变技术发现,杂合子小鼠(Cx43<sup>-/+</sup>)比野生型小鼠(Cx43<sup>+/+</sup>)心室肌外膜的电传导速度下降 30%~40%,QRS 波的复极时间明显延长;体外培养的大鼠心肌细胞,随着细胞缝隙连接增加,细胞间的不规则收缩趋于同步;研究发现,心肌梗死、缺血/再灌注、心肌炎与心肌病等心肌中均出现与心律失常相关 Cx43 表达的降低与分布紊乱<sup>[14]</sup>。而 UZZAMAN 等<sup>[15]</sup>还发现,这种改变可伴随纵向传导速度下降 30%。

李玉光等<sup>[16]</sup>研究发现,Cx43 在急性心肌缺血时迅速降解,端-端连接处的降解比例侧-侧连接处明显,中层心肌细胞间的 Cx43 比心内膜和心外膜更易降解。Cx43 在端-端处分布减少引起心肌细胞纵向传导的速度明显下降,传导各向异性发生明显改变。这些改变会引起细胞间传导阻滞和折返,而导致发生心律失常。

本研究 IHC 染色结果显示,ACOP 组心肌 Cx43 表达的分布发生了明显变化。细胞间端-端处 Cx43 减少,细胞侧面及细胞质内分布增加,且由纵轴向横轴重新分布,分布散乱、无序。与急性缺血时心肌 Cx43 分布特点相同。急性缺血时心肌的 Cx43 表达下降,而本文 ACOP 组大鼠 Cx43 分布密度不均匀,有些部位稀疏,有些部位密集,可能与 ACOP 后血管内皮细胞发生肿胀,血循环发生障碍,形成血栓,阻塞冠状动脉血管,引起心肌梗死,使 Cx43 在局部心肌降解有关。Cx43 表达密度不均,提示 Cx43 在心肌细胞中各部位分布不均一,会导致心肌细胞间电偶联不均一性增大,导致兴奋传导速度和扩布路径发生复杂的变化,会诱导各种心律失常。

研究报道,急性缺血性心肌组织中的 P-Cx43 水平下降而去磷酸化 Cx43(NP-Cx43)水平升高,这使细胞间脱偶联,导致传导异常而出现心律失常<sup>[17]</sup>。YUNIS 等<sup>[18]</sup>在研究扩张型心肌病心律失常机制时认为,P-Cx43 水平、分布改变与疾病发生明显相关。Cx43 磷酸化也参与心肌缺血的病理过程。BEARDSLEE 等<sup>[17]</sup>研究发现,正常情况下心肌中的 Cx43 是磷酸化状态。当进行缺血预处理时,Cx43 出现去磷酸化,而 NP-Cx43 的比例随着缺血时间的增加而增加。再灌注时,P-Cx43 表达增加,心肌细胞功能逐渐恢复。因此,缺血诱导的解偶联与 Cx43 的去磷酸化,缝隙连接内的 NP-Cx43 的累积及 Cx43 从缝隙连接向细胞内的转移相关。

本研究对 T-Cx43 和 P-Cx43 水平均进行检测,发现 ACOP 时心肌组织的 P-Cx43/T-Cx43 的比值明显降低,说明 Cx43 的磷酸化程度明显降低,与急性缺血

心肌组织表现相似。

赵立明等<sup>[19]</sup>研究发现一氧化碳中毒后大鼠心肌细胞出现弥漫性心肌细胞线粒体肿胀,线粒体嵴减少,有些嵴溶解消失而变空。而本研究中观察到 ACOP 组大鼠心肌的超微结构病理变化类似 TRITAPEPE 等<sup>[20]</sup>的报道。可见心肌肌原纤维水肿,肌节断裂,糖原颗粒减少。闰盘结构模糊不清,部分闰盘融合消失。与本课题组近期研究的容量超负荷心力衰竭大鼠左心室心肌缝隙连接/Cx43 的重构相似:心力衰竭时心肌的缝隙连接受损,连续性中断,部分缝隙连接溶解消失,电子密度降低;Cx43 分布模式发生明显改变,不是集中于细胞闰盘处,而散在分布在细胞侧面和细胞质内;Cx43 表达总量明显下降<sup>[21]</sup>。闰盘及缝隙连接结构的改变与 IHC 显示的 Cx43 分布变化相符,与文献<sup>[22]</sup>报道一致。ACOP 组大鼠心肌细胞部分闰盘消失,提示 ACOP 可导致细胞间连接结构出现改变,导致脱偶联,且其改变呈非均匀性、非均质性,这种非均质性的缝隙连接改变较均质性明显增加折返性心律失常发生的可能性。

心脏是 ACOP 后最易受到损伤的器官,心肌组织中 Cx43 无序、紊乱分布,在 ACOP 后发生心律失常的机制中起着非常重要的作用,而心肌细胞和缝隙连接超微结构的变化是其发病的解剖学基础。缝隙连接/Cx43 将成为 ACOP 后心肌损害的防控靶点。

## 参考文献

- [1] 赵宜静,杨敏娟,胡昕冬,等. 385 例非职业性一氧化碳中毒流行病学特征分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013,31(4):287-288.
- [2] RAUB J A, MATHIEU-NOLF M, HAMPSON N B, et al. Carbon monoxide poisoning-a public health perspective [J]. Toxicology, 2000, 145(1): 1-14.
- [3] 刘倩,李娜,肖青勉,等. 以三度房室传导阻滞为突出表现的急性一氧化碳中毒一例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35(5): 385-386.
- [4] 赵洪晶. 急性一氧化碳中毒患者心肌损伤状况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(6): 121-122.
- [5] LIPPI G, RASTELLI G, MESCHI T, et al. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning [J]. Clin Biochem, 2012, 45(16/17): 1278-1285.
- [6] PENNEY D G. Acute carbon monoxide poisoning: animal models; a review [J]. Toxicology, 1990, 62(2): 123-160.
- [7] ROSE J J, WANG L, XU Q Z, et al. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 596-606.
- [8] GARG J, KRISHNAMOORTHY P, PALANISWAMY C, et al. Cardiovascular abnormalities in carbon monoxide poisoning [J]. Am J Ther, 2018, 25(3): 339-348.
- [9] 王华萍,朱先存,张爱玲,等. 急性一氧化碳(下转第 2894 页)

- A, et al. miR-155 in the progression of lung fibrosis in systemic sclerosis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):155-155.
- [9] 殷玉敬, 高辉, 郭佳, 等. MiR-34b 和 miR-155 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(14):1993-1996.
- [10] LIU F, SONG D L, WU Y H, et al. MiR-155 inhibits proliferation and invasion by directly targeting PDCC4 in non-small cell lung cancer[J]. *Thoracic Cancer*, 2017, 8(6):613-619.
- [11] YUAN Z H, SYED M, PANCHAL D, et al. TREM-1-activated lung injury via miR-155 is inhibited by LP17 nanomedicine[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(5):426-438.
- [12] 代黄梅, 谷仕艳, 陈梦曦, 等. N~6-甲基腺苷通过 miR-155 参与肺腺癌细胞对三氧化二砷的耐受性[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(19):3567-3571.
- [13] WANG C X, ZHANG C C, LIU L X, et al. Macrophage-Derived mir-155-Containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury[J]. *Molecular Therapy*, 2017, 25(1):192-204.
- [14] KANG M J, JO S G, KIM D J, et al. NLRP3 inflammasome mediates interleukin-1 $\beta$  production in immune cells in response to *Acinetobacter baumannii* and contributes to pulmonary inflammation in mice[J]. *Immunology*, 2017, 150(4):495-505.
- [15] MAO Z R, ZHANG S L, FENG B. Association of IL-10 (-819T/C, -592A/C and -1082A/G) and IL-6-174G/C gene polymorphism and the risk of pneumonia-induced sepsis[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(2):106-112.
- [16] BLANCHARD E, TRUCHETET M E, MACHELART I, et al. Respiratory infections associated with anti-TNF alpha agents[J]. *Med Mal Infect*, 2017, 47(6):375-381.
- [17] XIE F, YANG L, HAN L L, et al. MicroRNA-194 regulates Lipopolysaccharide-Induced cell viability by inactivation of nuclear factor-kappa B pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6):2470-2478.
- [18] BHAT M A, AI-OMAR M A, ANSARI M A, et al. Design and synthesis of n-arylphthalimides as inhibitors of glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein, proinflammatory mediators, and cytokines in carrageenan-induced lung inflammation[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(22):8850-8867.
- [19] LI H, CHEN X, ZHOU S J. Dauricine combined with clindamycin inhibits severe pneumonia co-infected by influenza virus H5N1 and *Streptococcus pneumoniae* in vitro and in vivo through NF-kappa B signaling pathway[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(1):12-19.

(收稿日期:2018-12-03 修回日期:2019-03-30)

(上接第 2889 页)

- 中毒治疗前后心电图分析[J]. *淮海医药*, 2012, 30(1):63-65.
- [10] 李俊坤, 赵向辉, 刘育慧, 等. 学府逐瘀汤联合磷酸肌酸钠治疗急性一氧化碳中毒心肌损害疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(29):3228-3230.
- [11] NIELSEN M S, AXELSEN L N, SORGEN P L, et al. Gap junctions[J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(3):1981-2035.
- [12] 梁庆, 林吉进, 李玉光. 缝隙连接、连接蛋白 43 及其与心律失常的关系[J]. *中国心血管杂志*, 2006, 11(1):59-62.
- [13] PONNALURI A V, PEROTTI L E, LIU M, et al. Electrophysiology of heart failure using a rabbit model: from the failing myocyte to ventricular fibrillation[J]. *PLoS Comput Biol*, 2016, 12(6):e1004968.
- [14] KIRCHHOFF S, KIM J S, HAGENDORFF A, et al. Abnormal cardiac conduction and morphogenesis in connexin40 and connexin43 double-deficient mice[J]. *Circ Res*, 2000, 87(5):399-405.
- [15] UZZAMAN M, HONJO H, TAKAGISHI Y, et al. Remodeling of gap junctional coupling in hypertrophied right ventricles of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2000, 86(8):871-878.
- [16] 李玉光, 林吉进, 王东明, 等. 急性心肌缺血时连接蛋白 43 迅速降解的非均一性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(9):41-44.
- [17] BEARDSLEE M A, LERNER D L, TADROS P N, et al. Dephosphorylation and intracellular redistribution of ventricular connexin43 during electrical uncoupling induced by ischemia[J]. *Circ Res*, 2000, 87(8):656-662.
- [18] YUNIS K, KHALID Y, MUMTAZ G, et al. Consanguineous marriage and congenital heart defects: a case-control study in the neonatal period[J]. *Am J Med Genet A*, 2006, 140(14):1524-1530.
- [19] 赵立明, 高春锦, 王国忠, 等. 高压氧对急性一氧化碳中毒大鼠心肌超微结构的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2004, 11(1):6-9.
- [20] TRITAPEPE L, MACCHIARELLI G, ROCCO M, et al. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(4):797-801.
- [21] WANG X H, ZHUO X Z, NI Y J, et al. Improvement of cardiac function and reversal of gap junction remodeling by Neuregulin-1 beta in volume-overloaded rats with heart failure[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2012, 9(2):172-179.
- [22] REZAEI M A, MOALLEM S A, MOHAMMADPOUR A H, et al. Histopathological study of erythropoietin protective effect on carbon monoxide-induced cardiotoxicity in rat[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(11):1189-1193.

(收稿日期:2018-12-20 修回日期:2019-03-25)