心血管疾病 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001016

Cx43在血管平滑肌及血管重构中的研究进展

付艳琪，伍宇思，罗　丹
（南昌大学医学部生理教研室，南昌　331000）

【摘　要】血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell，VSMC）的表型转换和过度增殖迁移是导致血管重构的重要环节。大量研究发现，缝隙连接蛋白 43（Connexin 43，Cx43）参与调节 VSMC 功能，其在动脉粥样硬化、血管再狭窄等血管重构中的作用受到广泛关注。本文对近年来 Cx43 对 VSMC 功能的调节及在血管重构中的作用做一综述。Cx43 有望成为未来通过药物或基因手段抑制血管重构的重要靶点。

【关键词】Cx43；血管平滑肌；血管重构
【中图分类号】R363　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-12-26

Research of Cx43 in vascular smooth muscle and vascular remodeling

Fu Yanqi，Wu Yusi，Luo Dan
（*Teaching and Research Section of Physiology，Medical College of Nanchang University*）

【Abstract】Phenotype conversion，excessive migration and proliferation of vascular smooth muscle cell play important roles in vascular remodeling. A large number of studies had found that connexin 43（Cx43）is involved in regulation of vascular smooth muscle cell（VSMC）function. The role of Cx43 in vascular remodeling induced by atherosclerosis，restenosis and hypertension had received widespread attention. In this paper，we review current knowledge about the role of Cx43 in VSMC function and vascular remodeling. Cx43 may be a future target by both genetic and pharmacological approaches for treatment of vascular remodeling .

【Key words】Cx43；vascular smooth muscle cell；vascular remodeling

缝隙连接蛋白（connexin，Cx）是高度保守的膜蛋白家族，通过构成连接子（也称为半通道）或缝隙连接（Gap Junction，GJ），参与细胞内外及细胞间物质和信息的交流，进而调节细胞的增殖、分化、生存等多种生理反应。目前发现的哺乳动物 Cx 有 21 种，依分子量大小分别命名为 Cx26-Cx56[1]。其中 Cx43 分布最为广泛，在心肌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、晶状体、角膜上皮细胞均发现 Cx43 的表达。其中，心血管中 Cx43 的作用受到广泛关注，本文对近年来 Cx43 对血管平滑肌功能的调节及在血管重构中的作用和治疗价值做一综述。

1　Cx43 的结构和表达调控

编码人类 Cx43 基因（GJA1）位于染色体 6q22.31，mRNA 全长约 3.1kb，含有 1146 个碱基对的开放读码框。Cx43 蛋白的分子量为 43 kD，包括 4 个 α-螺旋的跨膜结构域（membrane spaning domain，M1-M4），2 个保守的胞外环（extracellular loop，EL）由 2 个二巯键连接，1 个短的胞内环（intracellular loop，CL）和 1 个胞内 NH2 末端（NT）和 COOH 末端（CT）。其中 CT 是最易变的区域，可与其他激酶或结构蛋白结合，参与调节各种生化刺激导致的通道功能变化[2]。

Cx43 的表达及功能涉及多水平调节，除了转录（mRNA）和翻译（蛋白）水平的调节外，转录后和翻译后的修饰也对 Cx43 的蛋白水平和功能有重要影响[3]。Cx43 的转录后水平调节主要影响 Cx43 mRNA 的稳定性和翻译。如 Klotz[3]报道 RNA 结合蛋白人抗原 R（human antigen，HUR）可稳定 Cx43 的 mRNA，而微小核糖核酸（microRNAs，miRNAs）中的 miR-1 and miR-206 可阻断 Cx43 的翻译，促进 Cx43 mRNA 的降解；而翻译后修饰主要通过对蛋白特定部位氨基酸的磷酸化从而改变蛋白的功能。Cx43 不同部位的磷酸化修饰可能通过调节 GJ 的装配、大小及翻转、内化等过程，对 Cx43 构成的半通道及 GJ 的通透性和稳定性有重要影响。有报道发现蛋白激酶 B（Akt）、丝裂原激活蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）及核受体共激活因子（steroid receptor coac-

作者介绍：付艳琪，Emai：15270883060@sina.cn，
研究方向：心血管药理。
通信作者：罗　丹，Email：thinker_20080502@126.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81360493、30801399）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160706.1634.016.html（2016-07-06）

tivator，Src）等激酶联合作用参与调节 GJ 的翻转。Akt 可磷酸化 Cx43 的 S373 位点导致 Cx 与闭合小环蛋白（zona occludens-1，ZO-1）的作用消失，从而导致 GJ 增大，而 MAPK 和 Src 进一步促进 Cx43 磷酸化而促进 GJ 的翻转[4]。

2 Cx43 参与调节血管平滑肌功能

Cx43 是构成血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell，VSMC）中 GJ 的主要缝隙连接蛋白。大多数大中动脉的中层平滑肌主要表达 Cx43。而在大鼠的研究发现，不同部位血管的 Cx 分布和表达也不一样，即在弹性大动脉的平滑肌细胞中 Cx43 表达非常丰富，而在肌性动脉中表达则受限制[5]。大量研究表明 Cx43 参与调节 VSMC 的增殖、迁移和表型转换等过程。

2.1 对 VSMC 增殖、迁移的调节

研究表明，多种病理因素诱导的 VSMC 过度增殖和迁移与 Cx43 表达增高有关，而抑制 Cx43 则可抑制这一病理过程。Cx43 在血管紧张素Ⅱ（angiotensin-Ⅱ，Ang-Ⅱ）诱导的 VSMC 增殖和迁移中起着重要作用。在培养的主动脉平滑肌细胞株 A7r5 发现，Ang Ⅱ通过激活 k 基因结合核因（nuclear factor-kappa-gene binding，NF-κB）途径，后者与 Cx43 的启动子结合，从而促进 Cx43 的表达[6]。在培养的人隐静脉VSMC 研究也发现，Ang Ⅱ可剂量依赖性地上调 Cx43 表达，过表达 Cx43 可显著促进 SMC 迁移和增殖，降低 Cx43 表达（siRNA-Cx43）则抑制 Ang Ⅱ诱导的细胞迁移增殖[7]。此外，炎症因子的肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）和白介素 18（interleukin，IL-18）促进 VSMC 增殖的作用也与上调 Cx43 表达有关[8]。在低密度脂蛋白受体敲除的（low density lipoprotein receptor，-LDLR-/-）小鼠的研究发现，经皮冠脉成形术后的急性血管损伤与新生内膜中 VSMC 的 Cx43 表达增加有关。Cx43 敲减（Cx43+/-LDLR-/-）或 GJ 阻断剂生胃酮[9]可减轻炎症反应和 VSMC 的增殖迁移，从而减少颈动脉损伤后新生内膜的形成[10]。这些结果均提示，Cx43 表达增高有促进 VSMC 增殖和迁移的作用。然而，关于 Cx43 对 VSMC 增殖的作用也有相反报道，Liao 等[11]发现，靶向性敲除 VSMC 中Cx43 后，损伤后新生内膜反而增厚，且 VSMC 较正常表达 Cx43 的 VSMC 的表现为更快的增殖速度。这些结果提示 Cx43 的表达水平可能对 VSMC 的增殖有双向调节作用，部分敲减Cx43 有抗增殖效应，而完全敲除 Cx43 反而是促进 VSMC 增殖，但其具体机制尚需进一步研究。

而有些致病因素则通过影响 Cx43 的磷酸化而影响 VSMC 的功能。如氧化磷脂衍生物棕榈酰（1-palmitoyl-2-oxovaleroyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine，POVPC）可下调 Cx43 的表达，但促进丝氨酸（pS）279/282 的磷酸化，从而促进血管平滑肌细胞增殖[12]。血小板源性生长因子（platelet derived growth factor，PDGF）通过 MAPK 途径促进 Cx43 的磷酸化，从而促进 VSMC 增殖[13]。

2.2 对 VSMC 表型转化的调节

VSMC 的增殖迁移特性与其表型密切相关。主动脉平滑肌细胞有两种表型，收缩型（contractile phenotype）和合成型（synthetic phenotype）。收缩型细胞呈瘦长形，梭型或纺锤形，包含大量的收缩细丝，而合成型细胞呈椭圆形或菱形，类似于上皮样细胞，包含大量的细胞器，可分泌大量基质，且比收缩型有更高的增殖率和更高的迁移活性[14]。正常血管壁以收缩型平滑肌为主，其 Cx43 表达量较低，而动脉粥样硬化的血管壁平滑肌细胞表型由收缩型转变为合成型，其 Cx43 含量增加[15]。合成型 VSMC 的 Cx43 mRNA 水平是正常 VSMC的六倍，且 GJ 的数量也增加。过表达 Cx43 则下调收缩型标志蛋白 alpha-actin 和 calponin 的表达，敲除 Cx43 则产生相反的作用。而 Cx43 阻断剂 Gap 26 peptide 和 GJ 阻断剂生胃酮则能促进 SMC 向收缩型分化[9]。

Chadjichristos 等[16]在猪冠状动脉也有类似发现，冠状动脉的 VSMC 主要由 2 种表型 S 型（梭性，同收缩型）和 R 型（菱形，同合成型），正常中膜主要为 S 型 VSMC，而 R 型被发现在支架导致的增厚的内膜中高表达，提示其参与术后再狭窄。S 型主要表达 Cx40 和 Cx43，但 R 型 Cx43 表达上调，而 Cx40 表达下降。PDGF-BB 可促进 S 型向 R 型转化，伴随Cx43 表达的增加和 Cx40 的下调，而反义技术抑制 Cx43 表达可逆转 PDGF-BB 的这一效应，恢复 alpha-smooth muscle actin（S 型标志物）表达，而降低 S100A4（R 型标志物）表达。

这些研究均提示 Cx43 表达增高可促进 VSMC 转化为更具迁移增殖和分泌能力的表型，从而促进血管重构。然而也有矛盾报道，Rama 在培养的人主动脉 VSMC 发现，转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）可上调 Cx43 的表达和 GJ 细胞间通讯，促进 VSMC 的合成活性，使细胞外基质增加，但同时也促进收缩型的分化（收缩型标志蛋白 alpha-actin，calponin 和 SM1 均增加）[17]。

2.3 Cx43 调节平滑肌细胞功能的可能机制

目前 Cx43 调节 VSMC 功能的机制尚未完全阐明，可能涉及通道依赖性和非通道依赖性作用。Cx43 可通过构成 GJ 促进相邻细胞间信息（如第二信使、离子和信号分子）的直接交流。VSMC 可能通过 Cx43 构成的 GJ 将功能状态改变以各种信号形式快速传递到相邻细胞，诱导相邻细胞的激活，从而促进细胞的增殖和迁移。Cx43 也可通过构成半通道的形式发挥作用，如促进胞外钙进入细胞，使胞内钙水平增加。钙作为一种重要的第二信使可促进血管平滑肌的收缩、增殖和迁移。最近有大量证据表明，除了构成通道来进行信号传递外，Cx43 蛋白本身也可直接产生作用。有证据表明 Cx43 的胞内侧 C 末端区域可和 β-连环蛋白（β-catenin）、蛋白激酶 C（protein kinase，PKC）和 Src 等多种参与细胞增殖迁移和表型转化的信号分子产生作用[18-19]。Johnstone 等报道，MAPK 磷酸化 Cx43 后可促进后者与细胞周期调节蛋白 E（cell cycle regulating protein E，cyclin E）的结合而促进血管平滑肌细胞增殖[13]。最近有研究报道，过表达 Cx43 可放大 VSMC 中细胞

外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)信号通路,该通路与细胞的增殖、迁移和表型转化均密切相关[20]。

3 Cx43 与血管重构

基于 Cx43 在调节 VSMC 功能中的重要作用,Cx43 与动脉粥样硬化、血管再狭窄及高血压等血管重构疾病的关系受到广泛关注。

动脉粥样硬化斑块形成初期,在细胞因子、趋化因子和生长因子等诱导下,SMC 从中膜迁移至内膜,在内膜 SMC 增殖并分泌大量细胞外基质,后者参与形成斑块区的纤维帽[21],这些过程均与 Cx43 表达或磷酸化水平增高有关。随动脉粥样硬化进展平滑肌中 Cx43 表达先升高后降低[22-23]。在高胆固醇饮食喂养 LDLR-/-的小鼠发现,动脉粥样硬化病变早期内膜 VSMCs 的 Cx43 表达增加,在动脉粥样硬化后期斑块中 Cx43 表达下降[24]。而最近在闭塞性动脉硬化症(arteriosclerotic obliterans,ASO)患者血管壁中发现 Cx43 水平显著高于正常人[20]。

在血管成形术或心脏搭桥术后常易发生血管再狭窄。在处置区域由于细胞的过度反应易导致新生内膜增生和血管再次堵塞。其中中膜的 VSMC 的表型转换、增殖迁移至内膜是导致新生内膜的主要原因[25]。Yeh 等发现在球囊损伤后的颈动脉发现,中膜和内膜 VSMC 的 Cx43 表达均增加,尤其在新生内膜 Cx43 表达更高,且内膜 GJ 的体积较中膜更大[26]。使用 RNA 干扰技术敲除 Cx43 发现能够减弱球囊损伤后的血管狭窄和内膜增生,这提示 Cx43 在动脉损伤后血管再狭窄中起着重要的作用。VSMC 增殖迁移是导致静脉旁路移植术后内膜过度增生的重要病理因素[27]。最近 Longchamp 等在兔颈静脉移植模型及体外人隐静脉灌流模型均发现,Cx43 水平显著升高[28]。

长期高血压可促进血管平滑肌的增殖,最终导致血管壁的增厚。Cx43 还可能参与某些类型高血压的血管重构过程。在两肾一夹肾性高血压大鼠模型发现,动脉壁 VSMC 中Cx43 表达上调,但无磷酸化水平改变,阻断肾素-血管紧张素活性可抑制 Cx43 的表达改变和血管壁增厚。在培养的主动脉 VSMC,AngⅡ仅上调细胞中 Cx43 的表达,但不影响其他 Cx的水平[6]。这些结果提示,在肾素依赖型的高血压模型中,AngⅡ诱导的 Cx43 表达增高可能是导致血管壁增厚的重要原因之一。而在培养的原发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat,SHR)胸主动脉 VSMC 发现,转化生长因子(TGF-β1)通过上调 Cx43 蛋白表达而促进了 VSMC 的增殖[29]。

4 Cx43 靶向治疗血管重构的临床应用前景

近来大量研究表明,Cx43 可能成为改善血管重构的重要靶点,用药物或基因手段靶向性抑制 Cx43 可通过抑制 VSMC 的增殖迁移而改善动脉粥样硬化或血管再狭窄等血管病变。

多种经典的心血管药物改善血管重构的效应被证明与抑制 Cx43 有关。在培养的主动脉 VSMC 研究发现,辛伐他汀可抑制 TNF-α 和 IL-18 诱导的 Cx43 上调而发挥抗增殖效应[8]。而在球囊损伤诱导内膜增生的家兔模型发现,洛伐他汀和氟伐他汀可抑制 Cx43 的表达上调而减少新生内膜增生[30]。此外,血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitiors,ACEI 类)雷米普利也可下调 Cx43 的 mRNA 和蛋白水平,从而抑制球囊损伤后的内膜增生[31]。最近 Shi 等报道,天然多酚类化合物白藜芦醇可抑制 POVPC 诱导的 VSMC 增殖,其机制与阻断丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase,MEK),Src 和 ERK1/2 激活而减少的 Cx43 磷酸化有关[32]。

在模拟人静脉旁路移植术的体外人隐静脉灌流模型发现,GJ 阻断剂生胃酮和 Cx43 特异性阻断剂 Gap26 均可抑制新生内膜形成。而在培养的人 VSMC,敲减 Cx43 抑制 SMC 增殖。提示靶向性抑制 Cx43 可有效抑制人静脉旁路移植术后平滑肌增殖导致的新生内膜增生[28]。最近,Hu[20]等在大鼠颈动脉球囊损伤模型发现,慢病毒转染 MicroRNA-1298 可通过靶向性抑制 Cx43 表达而抑制血管平滑肌的增殖和新生内膜形成。这些结果提示通过基因技术调控 Cx43 表达可提供一种新的治疗策略来减少经皮冠脉成形术后再狭窄的发生。

综上所述,作为构成 VSMC 缝隙连接的主要连接蛋白,Cx43 参与调节血管平滑肌的增殖迁移及表型转换等功能活动,在动脉粥样硬化和血管再狭窄等血管重构中有重要意义。在动脉粥样硬化,血管成形术及静脉移植术后的血管重构早期 Cx43 即开始显著升高,因而推测 Cx43 可能发展为未来判血管重构进展和严重程度的预测因子。在离体细胞及整体动物模型中均显示,采用药物或基因手段靶向性抑制Cx43 可显著抑制多种病理因素诱导的平滑肌增殖和血管重构,这些研究均为临床治疗提供了有价值的信息。然而 Cx43 的作用机制复杂,涉及通道依赖性和非通道依赖性途径,其调控 VSMC 功能的机制目前尚未完全阐明,其对 VSMC 增殖的影响也有矛盾报道,进一步阐明其机制,明确其在调节VSMC 功能中的作用,可更有效地指导 Cx43 靶向治疗应用于临床。

参 考 文 献

[1] Morel S. Multiple roles of connexins in atherosclerosis- and restenosis-induced vascular remodelling[J]. J Vasc Res,2014,51(2):149-161.

[2] Kar R,Batra N,Riquelme MA,et al. Biological role of connexin intercellular channels and hemichannels[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics,2012,524(1):2-15.

[3] Klotz L. Posttranscriptional regulation of connexin-43 expression [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics,2012,524(1):23-29.

[4] Solan JL, Lampe PD. Specific Cx43 phosphorylation events regulate gap junction turnover in vivo[J]. FEBS Lett, 2014, 588(8): 1423-1429.

[5] Brisset AC, Isakson BE, Kwak BR. Connexins in vascular physiology and pathology[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(2): 267-282.

[6] Alonso F, Krattinger N, Mazzolai L, et al. An angiotensin II- and NF-kappaB-dependent mechanism increases connexin 43 in murine arteries targeted by renin-dependent hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(1): 166-176.

[7] Jia G, Cheng G, Gangahar DM, et al. Involvement of connexin 43 in angiotensin Ⅱ-induced migration and proliferation of saphenous vein smooth muscle cells via the MAPK-AP-1 signaling pathway[J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 44(5): 882-890.

[8] Lin Y, Chiang C, Chang L, et al. Simvastatin attenuates the additive effects of TNF-α and IL-18 on the connexin 43 up-regulation and over-proliferation of cultured aortic smooth muscle cells[J]. Cytokine, 2013, 62(3): 341-351.

[9] Song M, Yu X, Cui X, et al. Blockade of connexin 43 hemichannels reduces neointima formation after vascular injury by inhibiting proliferation and phenotypic modulation of smooth muscle cells[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2009, 234(10): 1192-1200.

[10] Chadjichristos CE, Matter CM, Roth I, et al. Reduced connexin43 expression limits neointima formation after balloon distension injury in hypercholesterolemic mice[J]. Circulation, 2006, 113(24): 2835-2843.

[11] Liao Y, Regan CP, Manabe I, et al. Smooth muscle-targeted knockout of connexin43 enhances neointimal formation in response to vascular injury[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(5): 1037-1042.

[12] Johnstone SR, Ross J, Rizzo MJ, et al. Oxidized Phospholipid Species Promote in Vivo Differential Cx43 Phosphorylation and Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation[J]. The American Journal of Pathology, 2009, 175(2): 916-924.

[13] Johnstone SR, Kroncke BM, Straub AC, et al. MAPK phosphorylation of connexin 43 promotes binding of cyclin E and smooth muscle cell proliferation[J]. Circ Res, 2012, 111(2): 201-211.

[14] Rensen SS, Doevendans PA, van Eys GJ. Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity[J]. Neth Heart J, 2007, 15(3): 100-108.

[15] Matsushita T, Rama A, Charolidi N, et al. Relationship of connexin43 expression to phenotypic modulation in cultured human aortic smooth muscle cells[J]. Eur J Cell Biol, 2007, 86(10): 617-628.

[16] Chadjichristos CE, Morel S, Derouette JP, et al. Targeting connexin 43 prevents platelet-derived growth factor-BB-induced phenotypic change in porcine coronary artery smooth muscle cells[J]. Circ Res, 2008, 102(6): 653-660.

[17] Rama A, Matsushita T, Charolidi N, et al. Up-regulation of connexin43 correlates with increased synthetic activity and enhanced contractile differentiation in TGF-beta-treated human aortic smooth muscle cells[J]. Eur J Cell Biol, 2006, 85(5): 375-386.

[18] Herve JC, Derangeon M, Sarrouilhe D, et al. Gap junctional channels are parts of multiprotein complexes[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1818(8): 1844-1865.

[19] Giepmans BN. Role of connexin43-interacting proteins at gap junctions[J]. Adv Cardiol, 2006(42): 41-56.

[20] Hu W, Wang M, Yin H, et al. MicroRNA-1298 is regulated by DNA methylation and affects vascular smooth muscle cell function by targeting connexin 43[J]. Cardiovascular Research, 2015, 107(4): 534-545.

[21] Doran AC, Meller N, Mcnamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(5): 812-819.

[22] Blackburn JP, Peters NS, Yeh HI, et al. Upregulation of connexin43 gap junctions during early stages of human coronary atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995, 15(8): 1219-1228.

[23] Kwak BR, Mulhaupt F, Veillard N, et al. Altered pattern of vascular connexin expression in atherosclerotic plaques[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(2): 225-230.

[24] Kwak BR, Veillard N, Pelli G, et al. Reduced connexin43 expression inhibits atherosclerotic lesion formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. Circulation, 2003, 107(7): 1033-1039.

[25] Hung TC, Lu SK, Su CH, et al. Remodeling of rabbit abdominal aorta and Cx43 gap junctions after stent placement: effect of balloon injury plus cholesterol-enriched diet[J]. Int Angiol, 2012, 31(1): 62-69.

[26] Yeh H I, Lupu F, Dupont E, et al. Upregulation of connexin43 gap junctions between smooth muscle cells after balloon catheter injury in the rat carotid artery[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17(11): 3174-3184.

[27] Jia G, Aggarwal A, Yohannes A, et al. Cross-talk between angiotensin Ⅱ and IGF-1-induced connexin 43 expression in human saphenous vein smooth muscle cells[J]. J Cell Mol Med, 2011, 15(8): 1695-1702.

[28] Longchamp A, Allagnat F, Alonso F, et al. Connexin43 inhibition prevents human vein grafts intimal hyperplasia[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e138847.

[29] 钟 华，胡清华，王恩帮，等. 缝隙连接在 TGF-β_1 诱导的自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞增殖中的作用[J]. 中国病理生理杂志，2012(1): 16-21.

[30] Wang L, Chen J, Sun Y, et al. Regulation of connexin expression after balloon injury: possible mechanisms for antiproliferative effect of statins[J]. Am J Hypertens, 2005, 18(9 Pt 1): 1146-1153.

[31] Li D Q, Chen W X, Zhou Y P, et al. Effect of ramipril on the regulation of the expression of connexins 40 and 43 in a rabbit model of arterial balloon injury[J]. Mol Med Rep, 2012, 6(3): 565-569.

[32] Shi Y, Hou X, Zhang X, et al. Inhibition of oxidized-phospholipid-induced vascular smooth muscle cell proliferation by resveratrol is associated with reducing Cx43 phosphorylation[J]. J Agric Food Chem, 2013, 61(44): 10534-10541.

（责任编辑：张辉洁）