

• 基础研究 •

β_2 肾上腺素受体在心肌梗死大鼠离体心脏机械电反馈中的作用及机制

谢荣盛 富路 曹君娴 朱立群 韩颖 李佳 高倩萍

【摘要】 目的 观察 β_2 肾上腺素受体在心肌梗死(MI)大鼠离体心脏机械电反馈中的作用,并探讨其可能机制。方法 制作大鼠 MI 模型,同时设立假手术组。8 周后行 Langendorff 离体心脏灌流,自制球囊牵张左心室。记录左心室前壁单相动作电位(MAP),测量 MAP 时程(MAPD)、50%和 90%MAP 复极时程(MAPD₅₀、MAPD₉₀),计算牵张诱发心律失常(SIA)的发生率。分别给予选择性 β_2 受体阻滞剂 ICI118,551 及 Gi 蛋白抑制剂百日咳毒素(PTX),观察牵张前后、给药前后各指标的变化。结果 与假手术组相比,MI 后 MAPD、MAPD₅₀、MAPD₉₀ 分别延长 15.2%、46.5%和 25.4%($P<0.01$)。牵张后,假手术组 MAPD、MAPD₅₀、MAPD₉₀ 分别缩短 12.4%、18.0%和 16.5%($P<0.01$),MI 对照组分别缩短 26.0%、53.1%和 24.0%($P<0.01$),较假手术组显著。MI 组 SIA 发生率较假手术组明显升高(分别为 22.4%、10.3%; $P<0.05$)。应用 ICI118,551、PTX 后,牵张对 MAPD、MAPD₅₀、MAPD₉₀ 的影响明显下降,差异无统计学意义,SIA 发生率下降(由 22.44%分别下降至 8.83%、12.2%; $P<0.01$)。结论 牵张可使 MAPD、MAPD₅₀、MAPD₉₀ 缩短,且 MI 组更敏感。ICI118,551、PTX 可抑制牵张引起的电生理改变, β_2 肾上腺素受体参与 MI 后的心脏机械电反馈过程可能与 Gi 蛋白有关。

【关键词】 心肌梗死;受体; β_2 肾上腺素;动作电位;机械感受器;GTP 结合蛋白质类

The role and mechanism of β_2 -adrenoceptor in mechanoelectric feedback of isolated rat heart after myocardial infarction

XIE Rongsheng, FU Lu, CAO Junxian, et al

the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

【Abstract】 Objective To investigate the role of β_2 -adrenoceptor in mechanoelectric feedback and its mechanism in isolated rat heart after myocardial infarction(MI). Methods MI models were formed by ligating coronary artery. After 8 weeks, the hearts were isolated and perfused with Langendorff equipment. Balloon inflation of the left ventricle of isolated heart was performed to increase the left ventricular preload and dilate the left ventricle. With the monophasic action potential(MAP) recording technique, the MAP of the anterior left ventricular wall of rat hearts was recorded. MAP durations(MAPD) at 50% and 90% (MAPD₅₀ and MAPD₉₀) repolarization were measured and the incidence of arrhythmia induced by transient dilation of the left ventricle was counted. ICI118,551 (1 μ mol/L) was administrated through Langendorff equipment. Gi protein inhibitor pertussis toxin(PTX) was administered at a dose of 25 μ g/kg ip 48 h before the study. Results After MI, MAPD, MAPD₅₀ and MAPD₉₀ increased by 15.2%, 46.5% and 25.4% respectively($P<0.01$). During stretch, MAPD, MAPD₅₀ and MAPD₉₀ in sham operation group decreased by 12.4%, 18.0% and 16.5% respectively($P<0.01$). These parameters in MI group decreased by 26.0%, 53.1% and 24.0% respectively($P<0.01$), and the rate of the stretch-induced arrhythmias was increased obviously (22.4% vs 10.3%). After administration of ICI118,551 or PTX, MAPD, MAPD₅₀ and MAPD₉₀ remained unchanged and the incidence rate of stretch-induced arrhythmias was decreased. Conclusion With dilation of left ventricle by transient balloon inflation in rat infarcted hearts *in vitro*, MAPD₅₀ and MAPD₉₀ were shortened and arrhythmias were induced. These changes were more obvious in infarcted hearts than in sham operated ones. All these effects could be inhibited by ICI118,551 or PTX, suggesting that β_2 -adrenoceptor may be involved in this process and Gi pro-

收稿日期:2007-12-28

基金项目:黑龙江省研究生创新基金项目(项目编号:SCX2005015)

作者单位:150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学第一临床医学院心内科(谢荣盛、富路、曹君娴、韩颖、高倩萍),急诊科(朱立群),CCU 病房(李佳)

作者简介:谢荣盛,男,1974 年 7 月生,黑龙江哈尔滨人,医学博士,主治医师

通讯作者:富路, Tel:0451-85555473, E-mail: xrs1974@126.com

tein may be one step of this process.

【Key words】 myocardial infarction; β_2 -adrenoceptor; action potential; mechanical receptor; GTP combining proteins

心肌梗死(myocardial infarction, MI)后室性心律失常(ventricular arrhythmia, VA)的发生率非常高,是 MI 患者死亡的主要原因^[1]。因此有效防止 MI 患者心源性猝死的发生,有待于深入研究 MI 后 VA 的发生机制。研究表明机械电反馈(mechano-electric feedback, MEF)是 MI 后 VA 产生的原因之一,但其机制尚不完全清楚^[2]。目前有研究认为, β_2 肾上腺素受体(β_2 受体)在 MI 后 VA 的发生中具有重要作用^[3],其作用机制尚未阐明。本课题组前期的一些研究发现, β_2 受体参与 MEF 过程^[4],可能是 β_2 受体介导 MI 后 VA 的机制之一。本研究拟通过离体 MI 大鼠心脏,探讨 β_2 受体在 MI 后 MEF 中的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物与模型制备 Wistar 大鼠 54 只,雌雄不拘,体重(215±25)g,由哈尔滨医科大学第一临床医学院实验动物中心提供。MI 模型制作方法参照文献^[5]进行,略有改进。1%戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔注射,麻醉后固定,气管插管,接大鼠呼吸机,潮气量 20 ml/kg,呼吸频率 55 次/min。在胸骨左侧第 3、4 肋间切开皮肤,钝性分离肋间肌,打开胸腔,暴露心脏。在肺动脉圆锥左缘与左心耳根部交界处下 2mm 结扎左前降支。结扎线以下出现局部心肌紫绀,收缩减弱,并且心电监护胸前导联 ST 段抬高,示 MI 模型成功。逐层闭合胸腔,缝合皮肤。假手术组只穿线不结扎。术后肌内注射青霉素 3d。

1.2 主要试剂 选择性 β_2 受体阻滞剂 ICI118. 551 (Sigma), Gi 蛋白抑制剂百日咳毒素(pertussis toxin, PTX;购自 Sigma)。生理灌流液组成(mmol/L):NaCl 118. 5、NaHCO₃ 25、KCl 4. 7、MgSO₄ · 7H₂O 1. 2、KH₂PO₄ 1. 2、CaCl₂ · 2H₂O 1. 4、葡萄糖 11. 0。ICI118. 551 于实验前溶于上述灌流液中,终浓度为 1 μ mol/L。PTX 25 μ g/kg 于实验前 48h 腹腔注射。

1.3 Langendorff 离体心脏灌流 大鼠腹腔注射肝素(1000 U/kg)10 min 后,再腹腔注射 1%戊巴比妥钠 40 mg/kg。麻醉充分后开胸,快速取出心脏,将主动脉套在 Langendorff 装置上逆行灌流。灌流液通以 5%CO₂ 和 95%O₂, pH7. 3~7. 4,温度 37℃,灌注压为 90cmH₂O,流速 7~9 ml/min。剥离二尖叶,将连接压力换能器的乳胶球囊通过左房探入左

室内,乳胶球囊的另一端通过三通管和注射器相接,可通过注射器向球囊内注射液体,从而改变左室容积对左室肌进行牵张。

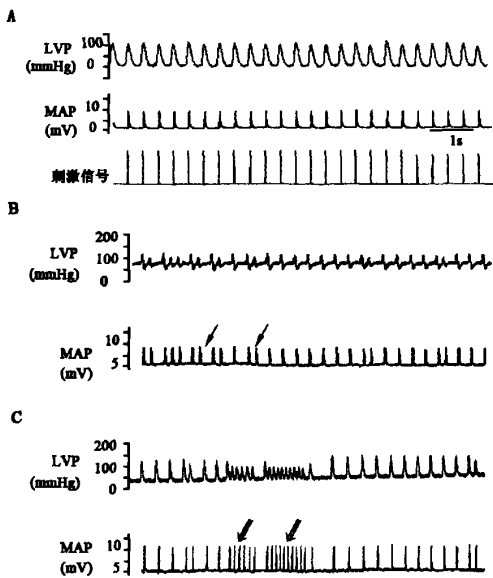
1.4 参数记录与实验分组 采用 MedLab U/4CS 生物信号采集处理系统(南京美易科技有限公司)记录大鼠离体心脏单相动作电位(monophasic action potential, MAP)和左室压力(left ventricle pressure, LVP)。记录 MAP 的参考电极为一根直径 1 mm 银丝,绕在主动脉上,兼作为整个心脏的接地电极。记录时将自制铂金丝吸附电极(直径 0. 1mm)垂直贴在左室外膜,施加负压,使电极牢固吸附于心脏表面即可记录到心室 MAP。应用前置 DC 放大器(Med4101),12bit A/D 转换器(NSA4)。将不锈钢丝起搏电极置于右室表面,刺激频率 3 Hz,波宽 2 ms,幅值 5 mV。YP500 型压力换能器(高碑店市新航机电设备有限公司)与进入左室的乳胶球囊相连,记录 LVP。灌流 15 min,心脏电生理稳定后进行后续实验,改变球囊的容积造成对心室的牵张。球囊的最初容积为 0. 05 ml,牵张时将球囊充盈至 0. 25 ml,造成心室壁的牵张,每次牵张持续时间为 5 s,随后返回最初容积 0. 05 ml。全程记录 MAP,室性期前收缩(premature ventricular beat, PVB)及室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)次数,观察牵张结束后牵张效应 30s。单相动作电位时程(monophasic action potential duration, MAPD)、MAPD₅₀ 及 MAPD₉₀ (分别代表从最大上升速率计算点到复极化达 50% 和 90% 所需时间)分析由 MedLab U/4CS 生物信号采集处理系统自动测量,每间隔 10 个搏动分析 1 个 MAP 并计算,分析 5 个取其均值,作为一个指标。实验随机分为 6 组,每组 9 只。(1)假手术组:心脏稳定灌流后即开始牵张实验;(2)假手术+ICI 组:1 μ mol/L ICI118. 551 灌流 20min 后开始牵张;(3)假手术+PTX 组:PTX 于实验前 48 h 腹腔注射,心脏稳定灌流后即开始牵张实验;(4)MI 组:心脏稳定灌流后开始牵张;(5)MI+ICI 组:1 μ mol/L ICI118. 551 灌流 20min 后开始牵张;(6)MI+PTX 组:PTX 于实验前 48 h 腹腔注射,心脏稳定灌流后即开始牵张实验。

1.5 统计学处理 心律失常分析根据 Lambeth 原则^[6]:即伴有异常形态的清晰的动作电位,与前一动作电位的联律间期缩短。牵张诱发心律失常

(stretch induced arrhythmia, SIA) 发生率 = 出现室性心律失常的次数 / 测量区间总的心搏次数 (牵张结束后 30 s 内的总心搏数) $\times 100\%$ 。结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计量资料采用成组 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

图 1A 所示为记录的离体心脏左室内压、MAP 及相应的刺激信号, 图 1B、C 分别为牵张时发生的 PVB、室早二联律及 VT。



箭头所示为室性早搏(实心箭头)和室性心动过速(空心箭头)
图 1 离体心脏左室内压、单相动作电位及牵张诱发心律失常

2.1 ICI118, 551 对牵张时 MAPD 变化的影响
基础状态下, ICI 对两组 MAPD、MAPD₅₀、MAPD₉₀ 均无影响 ($P > 0.05$)。牵张后假手术 + ICI 组 MAPD、MAPD₅₀、MAPD₉₀ 有所缩短 (11.6%、11.2% 和 11.4%), 虽然缩短幅度均较无 ICI 时下降, 但差异仍有统计学意义 ($P < 0.05$); MI + ICI 组牵张后 MAPD、MAPD₅₀、MAPD₉₀ 较 MI 组均延长 ($P < 0.05$); MI + ICI 组牵张后与牵张前相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 PTX 对牵张时 MAPD 变化的影响
基础状态下, PTX 对两组 MAPD、MAPD₅₀、MAPD₉₀ 均无影响 ($P > 0.05$)。牵张后假手术 + PTX 组 MAPD、MAPD₅₀、MAPD₉₀ 均有所缩短, 虽然缩短幅度较无 PTX 时下降, 缩短差异仍有统计学意义 ($P < 0.05$); MI + PTX 组牵张后 MAPD、MAPD₅₀、MAPD₉₀ 较 MI 组均延长, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MI + PTX 组牵张后与牵张前相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 ICI118, 551 及 PTX 对牵张时 SIA 的影响
MI 组牵张后 VA 发生率为 22.4%, 与假手术组的 10.3% 相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。加入 ICI 后, 假手术组 VA 发生率有所下降 (7.6%), 但差异无统计学意义。MI 组 VA 发生率降为 8.4%, 与无 ICI 相比具有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。给予 PTX 后, 假手术组 VA 发生率虽有所下降 (9.4%), 但差异无统计学意义; MI 组 VA 发生率降为 12.2%, 与无 PTX 相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 1 ICI118, 551 对牵张引起 MAPD 变化的影响 (ms, $\bar{x} \pm s$, $n=9$)

分组	MAPD		MAPD ₅₀		MAPD ₉₀	
	牵张前	牵张后	牵张前	牵张后	牵张前	牵张后
Sham	73.5 $\pm$ 3.2	64.4 $\pm$ 4.4 [#]	23.4 $\pm$ 2.9	19.2 $\pm$ 5.5 [*]	55.8 $\pm$ 7.4	46.6 $\pm$ 7.9 [*]
Sham+ICI	74.9 $\pm$ 4.7	66.2 $\pm$ 5.0 [*]	22.3 $\pm$ 2.2	19.8 $\pm$ 3.9	56.2 $\pm$ 8.2	49.8 $\pm$ 4.4 [*]
MI	87.2 $\pm$ 5.8	64.5 $\pm$ 5.1 [#]	43.7 $\pm$ 7.8	20.5 $\pm$ 2.7 [*]	74.8 $\pm$ 7.9	56.1 $\pm$ 4.8 [#]
MI+ICI	76.5 $\pm$ 5.4	77.6 $\pm$ 6.3 ^Δ	30.0 $\pm$ 6.5	26.6 $\pm$ 7.5 ^Δ	64.9 $\pm$ 3.8	66.8 $\pm$ 5.8

注: Sham: 假手术组。与牵张前比较, ^{*} $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$; 与 MI 组比较, ^Δ $P < 0.05$

表 2 PTX 对牵张引起 MAPD 变化的影响 (ms, $\bar{x} \pm s$, $n=9$)

分组	MAPD		MAPD ₅₀		MAPD ₉₀	
	牵张前	牵张后	牵张前	牵张后	牵张前	牵张后
Sham	73.5 $\pm$ 3.2	64.4 $\pm$ 4.4 [#]	23.4 $\pm$ 2.9	19.2 $\pm$ 5.5 [*]	55.8 $\pm$ 7.4	46.6 $\pm$ 7.9 [*]
Sham+PTX	73.2 $\pm$ 11.0	65.1 $\pm$ 4.1 [*]	23.2 $\pm$ 3.9	18.8 $\pm$ 1.9 [*]	52.9 $\pm$ 5.3	47.6 $\pm$ 7.0 [*]
MI	87.2 $\pm$ 5.8	64.5 $\pm$ 5.1 [#]	43.7 $\pm$ 7.8	20.5 $\pm$ 2.7 [*]	74.8 $\pm$ 7.9	56.1 $\pm$ 4.8 [#]
MI+PTX	78.5 $\pm$ 4.8	73.1 $\pm$ 3.7	29.9 $\pm$ 3.8	25.2 $\pm$ 4.1 ^Δ	65.4 $\pm$ 6.0	63.6 $\pm$ 3.4 ^Δ

注: 与牵张前比较, ^{*} $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$; 与 MI 组比较, ^Δ $P < 0.05$

表 3 ICI118.551、PTX 对牵张诱发心律失常的影响(n=9)

分组	SIA 次数(发生率)	无 SIA 心跳数
Sham	84(10.34%)	728
Sham+ICI	62(7.62%)	751
Sham+PTX	76(9.38%)	734
MI	182(22.44%)*	629
MI+ICI	72(8.83%)* ^Δ	743
MI+ PTX	98(12.2%)*	705

注:与 MI 组比较,* $P < 0.01$;与 Sham 组比较,^Δ $P < 0.05$,* $P < 0.01$

3 讨论

心室的机械性扰动常可引发电生理效应和心律失常,即 MEF^[2]。因缺血或梗死各种原因导致心肌应力离散度增加时^[7],可能通过 MEF 诱发心律失常。Lab^[2]最先提出环磷酸腺苷(cAMP)介导的过程可能是 MEF 的潜在机制。本实验结果表明,MI 后用球囊短时间充盈离体大鼠心脏,伴随左心室前负荷的显著增加,其心外膜 MAPD₅₀ 和 MAPD₉₀ 缩短,提示可能发生了 MEF;而 MI 后牵张时 PVB 发生率较正常心肌明显增多,并出现了较多的 VT,说明病理情况下心肌对牵张的耐受性明显减弱,其空间的电生理异质性有助于复杂心律失常的形成和维持。应用选择性 β_2 受体阻滞剂 ICI 118.551 后,对左心室前负荷增加引起的心外膜 MAPD、MAPD₅₀ 和 MAPD₉₀ 缩短有明显的抑制作用,SIA 发生率下降,说明 β_2 受体可能参与了 MI 后 MEF 的发生。以往研究^[8]发现,MI 后 β_1 受体密度下调,而 β_2 受体密度保持不变,导致 β_2 受体所占比例升高。 β_2 受体比例升高可能导致 MI 后心肌细胞膜电位对机械刺激的敏感性增加,从而参与了 MEF 系统。

本研究中应用 Gi 蛋白抑制剂 PTX 后,发现其能够部分阻断牵张所致的 MAPD、MAPD₅₀ 和 MAPD₉₀ 缩短,降低 SIA 发生率,与 ICI118.551 作用相似,表明应用 ICI118.551 或 PTX 均能抑制牵张所致 MAPD 变化,降低 SIA 发生率。由于 β_2 受体既能与兴奋性 G 蛋白(Gs)蛋白结合,又能与 Gi 蛋白结合^[9],提示 β_2 受体参与 MEF 可能是通过 Gi 蛋白介导的信号转导途径实现的。

近年研究^[10]指出,在转基因小鼠心肌细胞肥大模型中, G_{α} 抑制性亚单位 1($G_{\alpha}1$)选择性表达要早于心律失常发作、细胞重构以及蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)活性的缺失。给予 PTX 后,使 PKA 依赖的磷脂酶 B (phospholipase B, PLB)磷酸

化恢复,MAPD 恢复正常,心律失常的发生明显减少。认为 $G_{\alpha}1$ 激活是肥大细胞信号激活的一个新的下游事件, $G_{\alpha}1$ 活性的增加可能在肥厚性心肌病电重构和致心律失常作用中发挥重要作用。据文献^[11]报道,MI 后梗死周边区心肌组织中 Gs 轻度升高,而 Gi 显著升高,约为假手术组的 2.4 倍,本课题组也有类似发现(数据未给出),提示 MI 后机械刺激可能通过增加了的 Gi 蛋白参与 MEF 过程。

β_2 受体-Gi 蛋白之后的信号转导途径很多,除 β_2 受体-Gi 蛋白-cAMP 信号转导途径外,还通过 Gi 蛋白-G $\beta\gamma$ -磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-Akt(Gi 蛋白-G $\beta\gamma$ -PI3K-Akt)信号转导途径使其在心肌细胞钙离子调控、心肌收缩力、cAMP 积聚和 PKA 介导的蛋白磷酸化方面作用不同于 β_1 受体^[12],产生空间及功能局限的 cAMP 信号。另外,Pavoine 等^[13]研究发现,胞浆磷脂酶 A2 是心脏中 β_2 受体的一个新的信号转导途径。 β_2 受体介导的信号可以提高肌质网 Ca^{2+} 释放通道的活性,促进 Ca^{2+} 释放^[9]。细胞内钙循环的增强,导致心律失常的发生。

本研究发现 β_2 受体参与 MI 后的 MEF 过程。 β_2 受体参与 MEF 过程的机制可能很多,也很复杂。本研究初步发现, β_2 受体-Gi 蛋白信号转导途径可能是 β_2 受体参与 MEF 的机制之一,但其详细机制及下游的信号转导途径尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J*, 2006, 151:806-812.
- [2] Lab MJ. Mechanoelectric feedback (transduction) in heart: concepts and implications. *Cardiovasc Res*, 1996, 32:3-14.
- [3] 谢荣盛,富路. β_2 肾上腺素能受体与室性心律失常. *中华心律失常学杂志*, 2005, 9:372-374.
- [4] 富路,谢荣盛,曹君嫻,等. β_2 肾上腺素能受体在心肌梗死大鼠离体心脏牵张所致心律失常中的作用. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2007, 21:438-440.
- [5] Patten RD, Aronovitz MJ, Deras-Mejia L, et al. Ventricular remodeling in a mouse model of myocardial infarction. *Am J Physiol*, 1998, 274: H1812-H1820.
- [6] Walker MJ, Curtis MJ, Campbell RW, et al. The Lambeth Convention: guidelines for the study of arrhythmias in ischemia infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res*, 1988, 22:447-455.

(下转第 517 页)

题与冠心病关系进行多因素回归分析,提示工作特点具有要求做事情很快、要求工作很努力、加班、不能不去做互相抵触的事情都是冠心病的独立危险因素。

综上所述,本研究显示在北京地区职业紧张与冠心病发病相关,但是本研究在人群和研究样本量上尚有不足,方法较单一。目前对于职业紧张与冠心病的研究,在我国进行的较少,还没有引起足够的关注,尚需开展相关研究,进一步明确职业紧张与冠心病的关系。

参考文献

- [1] Alterman T, Shekelle RB, Vernon SW, et al. Psychologic demand, job strain, and coronary heart disease in the Western Electric Study. *Am J Epidemiol*, 1994, 139:620-627.
- [2] Kuper H, Marmot M. Job strain, job demands, decision latitude and risk for coronary heart disease within the Whitehall II study. *J Epidemiol Commun Health*, 2003, 57:147-153.

(上接第 514 页)

- [7] Revens U. Mechano-electric feedback and arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol*, 2003, 82:255-266.
- [8] Houle MS, Altschuld RA, Billman GE. Enhanced *in vivo* and *in vitro* contractile responses to beta(2)-adrenergic receptor stimulation in dogs susceptible to lethal arrhythmias. *J Appl Physiol*, 2001, 91: 1627-1637.
- [9] Xiao RP, Avdonin P, Zhou YY, et al. Coupling of beta2-adrenoceptor to Gi proteins and its physiological relevance in murine cardiac myocytes. *Circ Res*, 1999, 84:43-52.
- [10] Ruan HM, Mitchell S, Vainorine M, et al. Giα1-mediated cardiac electrophysiological remodeling and arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2007, 116:596-605.

(上接第 515 页)

年患者多了一种治疗的有效手段,并可减轻其痛苦。但是,老年患者采用 DES 植入术后,出血性并发症发生率较非老年组显著增加,出血部位包括上消化道 6 例、腹股沟不同程度血肿 9 例、腹膜后出血 1 例等。其原因可能与老年人反应慢,易外伤,且止血、凝血功能差,血管脆性大、以及长期口服抗血小板粘聚药物等因素有关。与经股动脉介入也有关,笔者近来所进行的 PCI,由于绝大多数经桡动脉途径,血肿和迷走反射发生率显著减少。

参考文献

- [1] 方跃华,沈卫峰,张瑞岩,等. 高龄冠心病患者药物洗脱

- [3] Peter R, Siegrist J, Hallqvist J, et al. Psychological work environment and myocardial infarction: improving risk estimation by combining two complementary job stress models in SHEEP study. *J Epidemiol Commun Health*, 2002, 56:294-300.
- [4] 杨文杰,李健. 工作场所中社会心理因素的测量—两种职业紧张检测模式的应用. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2004, 22: 422-426.
- [5] Kivimäki M, Head J, Ferrie JE, et al. Why is evidence on job strain and coronary heart disease mixed? An illustration of measurement challenges in the Whitehall II study. *Psychosom Med*, 2006, 68: 398-401.
- [6] Kivimäki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, et al. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *Br Med J*, 2002, 325: 857.

- [11] Xu YJ, Chapman D, Dixon IMC, et al. Differential gene expression in infarct scar and viable myocardium from rat heart following coronary ligation. *J Cell Mol Med*, 2004, 8:85-92.
- [12] Xiao RP, Lakatts EG. Beta1-adrenoceptor stimulation and beta 2- adrenoceptor stimulation differ in their effects on contraction, cytosolic Ca^{2+} and Ca^{2+} current in single rat ventricular cells. *Circ Res*, 1993, 73:286-300.
- [13] Pavoine C, Behforouz N, Gauthier C, et al. β_2 -Adrenergic signaling in human heart: shift from the cyclic AMP to the arachidonic acid pathway. *Mol Pharmacol*, 2003, 64:1117-1125.

支架术的临床疗效. *介入放射学杂志*, 2005, 14:12-14.

- [2] Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, et al. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation*, 2006, 113: 2790-2795.
- [3] 韩雅玲,王效增,荆全民,等. 老年人多支冠状动脉病变的介入治疗. *中华老年多器官疾病杂志*, 2006, 5: 33-37.