

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.08.040

细胞共培养在牙周膜干细胞相关研究中的应用*

张湘宜 任娅岚 陈思思 钱丽萍 李景星 刘亚丽

(昆明医科大学附属口腔医院正畸科 云南 昆明 650031)

摘要:细胞共培养是一种将不同种类、不同来源的细胞在同一个体系中进行培养、增殖的技术,在细胞间的相互作用、细胞信号转导、细胞功能性间隙连接等方面的研究中有重要作用。近年来,随着组织工程学和干细胞技术的飞速发展,牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)已成为研究热点之一。将PDLSCs与不同的细胞共培养,可研究其免疫调节机制及定向分化作用;在牙周组织工程中,则可为组织修复材料的研究提供技术支持。故本文对目前细胞共培养技术在PDLSCs研究中的应用做一简要综述。

关键词:细胞共培养;牙周膜干细胞;免疫调节;定向分化;牙周组织工程

中图分类号:Q813;R78 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)08-1588-04

Application of Cell Co-culture Technique in Periodontal Ligament Stem Cells*

ZHANG Xiang-yi, REN Ya-lan, CHEN Si-si, QIAN Li-ping, LI Jing-xing, LIU Ya-li

(Department of Orthodontics, Yunnan Medical Hospital of Stomatology, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650031, China)

ABSTRACT: Cell co-culture is a technique that can be cultured and proliferated in the same system with the cells of different types and different sources, and it plays a key role in the study of the interaction between cells, cell signal transduction, cell functional gap junctions and so on. In recent years, with the rapid development of tissue engineering and stem cell technology, periodontal ligament stem cells (PDLSCs) has become one of the hot research topics. When PDLSCs was co-cultured with different cells, the mechanism of immune regulation and oriented differentiation could be studied. In the periodontal tissue engineering, it could provide support for the discovery of tissue repair materials. So this paper makes a brief review of the application of cell co-culture technique in PDLSCs research at present.

Key words: Cell co-culture; Periodontal ligament stem cells; Immunomodulation; Oriented differentiation; Periodontal tissue engineering

Chinese Library Classification(CLC): Q813; R78 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)08-1588-04

前言

Seo等^[1]第一次从牙周膜中成功分离出牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)并为其命名,就证实了PDLSCs易体外扩增,且能被诱生成一种牙骨质样混合物。它不仅具有很强的自我更新能力和多向分化潜能,能被诱生成成骨细胞、脂肪细胞、神经元细胞等;且具备独特的免疫调节作用,其可通过直接接触或分泌细胞因子发挥免疫调节作用^[2,3]。此外,随着组织工程学和干细胞技术的飞速发展,PDLSCs已成为牙周组织再生工程的首选种子细胞^[4]。

细胞共培养技术发展于20世纪70年代后期,大量研究表明,细胞共培养技术阐明了正常生理情况、内稳态、修复及再生情况下细胞间的相互作用的重要性^[5]。故该技术已被广泛应用于干细胞研究中,为PDLSCs的免疫调节机制、定向分化及相关组织工程等研究提供了良好的技术平台。

1 细胞共培养技术

细胞共培养是在细胞培养技术的基础上发展出来的,是一种将不同种类、不同来源的细胞在同一个体系中进行培养、增殖的技术,能在体外相对真实地模拟细胞在体内的生长环境和细胞的性状^[6]。

根据细胞类型及研究目的不同,在实验中所采用的细胞共培养技术主要分为两大类:第一类是细胞与细胞直接接触式共培养。该方式适合体内邻近的组织细胞,在体内这部分细胞可通过封闭连接、锚定连接和通讯连接等细胞连接方式传递细胞因子和离子。主要有两种形式:(1)二维共培养:指细胞在二维平面上生长,将两种或两种以上的细胞直接混合接种在一起,细胞之间彼此相连。(2)三维共培养(即立体共培养):主要指两种细胞无接触,通过细胞突起建立直接的物理连接,常利用生物材料制备的三维支架结构,将不同细胞接种到三维支架材料

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31301067);教育部博士点研究基金项目(20135317120005);云南省研究基金和科技人才计划项目(2013Z106, 2015HB044, D-201667)

作者简介:张湘宜(1991-),女,硕士研究生,主要研究方向:牙周膜干细胞的免疫调节作用,电话:18288911629, E-mail: 1697800821@qq.com

(收稿日期:2017-09-16 接受日期:2017-10-10)

中,使其包绕于这些三维立体结构上,利用三维材料的生物相容性及合适的培养条件,使细胞在三维培养环境下生长,保持其活性。多见于组织工程、细胞信号转导、细胞功能性间隙连接等方面的研究。第二类是细胞与细胞非接触式共培养,即间接共培养,主要依赖培养基内营养物质的交流来实现细胞之间的通讯,从而使细胞拥有整体统一的共环境^[5,7]。一般使用悬挂式 Transwell 小室膜将两种或两群细胞隔离使其不接触,通过膜上的微孔让培养液互通,便于细胞间的物质及外分泌因子的交换^[6,7]。

2 共培养技术在牙周膜干细胞相关研究中的应用

2.1 在 PDLSCs 免疫调节机制研究中的应用

研究表明 PDLSCs 具有免疫调节能力,目前已在多种共培养实验中被证实。Wada 等^[8]通过建立 PDLSCs 与外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMCs) Transwell 非接触式共培养体系,发现经干扰素(IFN- γ)刺激后可上调转化生长因子(TGF- β 1)、肝细胞生长因子(HGF)和吡啶胺 2,3- 双加氧酶(IDO)的表达,从而抑制 PBMCs 的增殖。在最新研究中还发现牙周膜来源的多能干细胞与 PBMCs 直接共培养后还能促进白细胞介素 6(IL-6)表达升高^[9]。故证实了 PDLSCs 能通过分泌可溶性因子发挥其免疫调节性能。随后 Kim 等^[10]在体外共培养实验中,采用干细胞与活化免疫细胞直接接触共培养模式,又再次证实了 PDLSCs 和骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)均能对 PBMCs 的增殖起抑制作用,但这种作用是通过抑制 PBMCs 的分裂实现的,而不是促进其凋亡。

此外, PDLSCs 与活化 T 细胞共培养后, T 细胞增殖活性减弱, PDLSCs 的上清液中前列腺素-2(PGE2)分泌增多,证明了 PDLSCs 能通过 PGE2 途径诱导 T 细胞失活^[11]。当人牙周膜干细胞(human periodontal ligament stem cells, hPDLSCs)与 B 细胞共培养时,亦能抑制 B 细胞增殖、分化和迁移,并降低 B 细胞共刺激分子的表达。同时证明了 hPDLSCs 抑制 B 细胞增殖分化的主要机制是经 PD-1 / PD-L1 信号通路发生的^[12]。

综上, PDLSCs 能通过旁分泌作用抑制 PBMCs 及淋巴细胞的增殖分化,具有较强的免疫调节性能,可作为未来临床免疫疗法的细胞来源之一,具有较强的研究价值。而细胞共培养技术作为研究细胞旁分泌机制的常规研究手段,为 PDLSCs 免疫调节作用的研究提供了合理的技术支持及严谨的研究思路。

2.2 在 PDLSCs 定向分化研究中的应用

PDLSCs 具有很强的自我更新能力和多向分化潜能。其在体外培养中能高度增殖,且能分化成脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞及神经元细胞等,具有超强的修复潜能^[13]。为了研究 PDLSCs 与某些细胞共同作用后的生物学特性变化及分化能力,细胞共培养常广泛应用于 PDLSCs 的定向分化研究中。

2.2.1 正常来源的 PDLSCs 与其他细胞共培养 王璇等^[14]使用 Transwell 小室联合培养小型猪 PDLSCs 和 BMSCs, 结果显示: BMSCs 可在 PDLSCs 的诱导下获得其生物学特性,具备牙向分化潜能, 且少量的 PDLSCs 就能促进 BMSCs 获得牙源性干细胞特性。另一类似实验中,将 hPDLSCs 与不同分化阶段的人骨髓间充质干细胞(human bone marrow mesenchymal

stem cells, hM-BMSCs)间接共培养后,结果显示:早期分化的 hM-BMSCs 对 hPDLSCs 的成骨分化起抑制作用;但随着共培养时间的增加, hM-BMSCs 却能显著促进 hPDLSCs 的成骨分化^[15]。在研究根尖乳头干细胞(stem cells from the apical papilla, SCAPs)与 PDLSCs 的定向分化实验中,采用两种细胞系直接或间接共培养,能增强它们的增殖及成骨分化能力^[16]。刘一涵等^[17]将 PDLSCs 与脐血单个核细胞分别建立直接共培养和 Transwell 小室间接共培养体系,证实了 PDLSCs 能促进脐血单个核细胞分化为破骨样细胞,且在静压力作用下,两种细胞直接接触时,这种调控作用更为明显。使用 PDLSCs 分别与人牙龈成纤维细胞(human gingival fibroblast, HGFs)及前成骨细胞进行间接共培养,后两者均能增强 PDLSCs 的成骨分化能力及矿化作用^[18]。在探讨 PDLSCs 成骨分化的机制中,又将转染 ephrinB2 基因的 PDLSCs 与前成骨细胞共培养,发现前成骨细胞是通过磷酸化途径 ephrinB2/EphB4 通路促进 PDLSCs 成骨分化的^[19]。

2.2.2 炎性来源的 PDLSCs 与其他细胞共培养 此外,在探究部分细胞对炎性来源的 PDLSCs 分化作用的影响实验中,亦大量应用了细胞共培养技术。在研究牙囊细胞(dental follicle cells, DFCs)对炎症组织来源的 PDLSCs 增殖、成骨能力和干性作用影响的实验中,采用 Transwell 小室进行 DFCs 与炎症组织来源的 PDLSCs 共培养,证实与 DFCs 共培养后可增强炎症组织来源的 PDLSCs 的增殖与成骨分化能力,并增强其干性基因的表达^[20]。还有另外的研究表明,采用 Transwell 小室构建 Malassez 上皮剩余与炎症的 PDLSCs 共培养体系,发现两者共培养后可使 PDLSCs 成骨分化能力增强^[21]。较新的研究中,将健康 hPDLSCs 与不同比例的牙周病来源的 hPDLSCs 直接或间接共培养,能增强两种细胞整体的成骨能力^[22]。

综上,共培养技术在研究 PDLSCs 定向分化中有着极其重要的作用,临床上可利用该技术合理诱导干细胞增殖及成骨分化,可促进骨缺损疾病的修复;同时,利用两种细胞结合生成修复性再生材料,在临床应用上具有一定的价值。

2.3 在牙周组织再生工程研究中的应用

近年来,随着干细胞研究的深入, PDLSCs 已成为牙周组织再生工程的首选种子细胞^[4]。但如何有效地恢复已丧失的牙骨质,是牙周炎治疗中最急需解决的问题。

细胞膜片技术是在体外通过诱导在短时间内促使种子细胞大量产生或分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM),将细胞与细胞紧密连接形成一种三维片状结构的技术,可利用种子细胞自分泌的细胞外基质作为自源性支架,从而使种子细胞的生物学性能更强大^[23]。细胞膜片技术引领了新的治疗牙周缺损技术的发展。研究表明,干细胞膜片可以有效促进牙周组织的再生^[24,25]。

组织工程应具备三要素:即种子细胞、生物支架材料和生长微环境^[26]。要修复再生缺损的组织和器官,主要依赖细胞生长的三维空间结构。细胞没有能力形成三维方向的组织器官,而三维支架材料正好可以作为支撑结构满足这个要求,在组织工程中它可作为细胞的载体为软组织提供附着、迁移、增殖和分化的场所^[27]。目前许多组织工程研究中,为探求提高种子细胞的生物学性能的方法及筛选最佳支架材料,多采用不同的生

物支架材料与不同结构的 PDLSCs 膜片共培养。结果显示:这些不同结构的 PDLSCs 膜片均能与不同的生物材料有机地结合并沉积矿化基质及形成纤维连接,多层细胞膜片聚合体生成的纤维束更为粗大;并且随着共培养时间的延长,膜片内细胞与支架材料间形成大量纤维连接将膜片与支架紧密结合^[23,26]。移植实验中,将 PDLSCs 膜片与支架材料共培养后的复合物移植入裸鼠皮下,结果显示:复合膜片均能形成复合体,可见类似于天然的牙周膜纤维组织形成,且在支架材料与新形成的纤维组织之间有矿化层生成,与天然的牙骨质结构接近^[23,29]。在最新研究中,首先使用细胞膜片技术将 PDLSCs 与人静脉内皮细胞共培养后构建成为一种三维细胞结构,以牙根模拟支架材料,将细胞膜片包绕在牙根上进行三维共培养一段时间后,再移植入免疫缺陷的小鼠体内,数周后检测到牙根周围有牙周膜/牙骨质样组织再生^[30]。

综上,牙周组织再生一直是牙周病治疗中的难点问题,PDLSCs 作为牙周组织再生工程的首选种子细胞,其在未来的临床研究及治疗方面具有极大的价值及展望。而共培养技术作为细胞移植中的核心技术支持,在整个过程中将有力地推动牙周组织工程技术的发展。

3 小结与展望

综上,细胞共培养为体外研究 PDLSCs 的作用、机制及以干细胞为基础的修复再生治疗方法提供了重要的技术支持,且为 PDLSCs 在今后的临床应用中提供了新的思路和方法。

随着组织工程学的发展,已有诸多生物支架材料及细胞在共培养实验中被证实具有可行性。有研究使用铺有纤维蛋白胶的培养皿,将角膜基质细胞与骨髓间充质干细胞共培养,骨髓间充质干细胞在条件培养基下可分化为角膜基质细胞,有望作为治疗角膜疾病及角膜组织工程的备选材料。且纤维蛋白胶组织相容性好,可为组织工程提供移植细胞片^[31]。另一个研究中利用同种异体骨支架与雪旺氏细胞共培养,初步构建了体外组织工程骨神经模型。骨支架材料具有良好的生物相容性,其三维立体多孔结构有利于细胞的粘附与迁移^[32]。另一方面,PDLSCs 因具备来源广、易获取、易增殖、独特的免疫调节性能等特点,在多种慢性炎症性疾病、自身免疫疾病、替代治疗等领域中亦有重要作用,故在临床研究方面有一定前景,尤其成骨方面及牙周组织工程方面的潜在价值可经过共培养技术的发展进一步挖掘,未来可利用 PDLSCs 优越的干细胞特性结合多种细胞定向共培养,可高效获得软骨细胞、脂肪细胞、神经细胞等,可为细胞移植学、组织工程学的发展提供可靠的原材料保障。

总的来说,目前大多基础研究仍限于平面式二维共培养的模式,接下来三维立体动态培养发展将是干细胞生物学研究的一个重要方向,但其走向临床治疗方面仍需一个漫长的过程。总之,许多研究均离不开细胞培养技术的发展,相信在不久的将来,人类能利用这些技术创造出更多的价值。

参考文献(References)

- [1] Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament [J]. *Lancet*, 2004, 364(9429): 149-155
- [2] Ulmer FL, Winkel A, Kohorst P, et al. Stem cells-prospects in dentistry [J]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 2010, 120(10): 860-883
- [3] Park JC, Kim JM, Jung IH, et al. Isolation and characterization of human periodontal ligament (PDL) stem cells (PDLSCs) from the inflamed PDL tissue: in vitro and in vivo evaluations [J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(8): 721-731
- [4] Otsu K, Kishigami R, Oikawa-Sasaki A, et al. Differentiation of induced pluripotent stem cells into dental mesenchymal cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(7): 1156-1164
- [5] 詹秀琴, 姜泽群. 干细胞共培养技术在医学研究中的应用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2014(08): 1178-1185
Zhan Xiu-qin, Jiang Ze-qun. Cell co-culture technique in the medical research of stem cells [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2014(08): 1178-1185
- [6] 谢丽, 孟芮, 商澎. 细胞共培养技术在骨组织生物学中的应用 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2013(02): 216-223
Xie Li, Meng Rui, Shang Peng. Application of cells co-culture technique in bone tissue biology [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2013(02): 216-223
- [7] 秦燕勤, 陈玉龙, 李建生. 细胞共培养方法的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(8): 765-768
Qin Yan-qin, Chen Yu-long, Li Jian-sheng. The research progress of cells co-culture method [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2016, 28(8): 765-768
- [8] Wada N, Menicanin D, Shi S, et al. Immunomodulatory properties of human periodontal ligament stem cells [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 219(3): 667-676
- [9] Ng J, Hynes K, White G, et al. Immunomodulatory Properties of Induced Pluripotent Stem Cell Derived Mesenchymal Cells [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2016, 117(12): 2844-2853
- [10] Kim HS, Kim KH, Kim SH, et al. Immunomodulatory effect of canine periodontal ligament stem cells on allogenic and xenogenic peripheral blood mononuclear cells [J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2010, 40(6): 265-270
- [11] Ding G, Liu Y, Wang W, et al. Allogeneic periodontal ligament stem cell therapy for periodontitis in swine [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(10): 1829-1838
- [12] Liu O, Xu J, Ding G, et al. Periodontal ligament stem cells regulate B lymphocyte function via programmed cell death protein 1 [J]. *Stem Cells*, 2013, 31(7): 1371-1382
- [13] Ulmer FL, Winkel A, Kohorst P, et al. Stem cells-prospects in dentistry[J]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 2010, 120(10): 860-883
- [14] 王璇, 刘奕杉, 马艳, 等. 牙周膜干细胞诱导骨髓间充质干细胞的牙向分化[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013(08): 818-822
Wang Xuan, Liu Yi-shan, Ma Yan, et al. Odontogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced by periodontal ligament stem cells [J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2013(08): 818-822
- [15] Jin Zhenyu, Feng Yuan, Liu Hongwei. Conditioned media from differentiating craniofacial bone marrow stromal cells influence mineralization and proliferation in periodontal ligament stem cells[J]. *Human Cell*, 2016, 29(4): 162-175
- [16] Zhang Q B, Cao W, Liu Y R, et al. Effects of Sirtuin 1 on the

- proliferation and osteoblastic differentiation of periodontal ligament stem cells and stem cells from apical papilla[J]. Genetics & Molecular Research Gmr, 2016, 15(1)
- [17] 刘一涵, 刘洪臣, 刘文佳. 牙周膜干细胞对脐血单个核细胞分化为破骨样细胞的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012(10): 1011-1015
Liu Yi-han, Liu Hong-chen, Liu Wen-jia. Periodontal ligament stem cells improve peripheral blood mononuclear cells differentiation into osteoclast-like cells [J]. Journal of Third military medical University, 2012(10): 1011-1015
- [18] Yu M, Wang L, Ba P, et al. Osteoblast Progenitors Enhance Osteogenic Differentiation of Periodontal Ligament Stem Cells[J]. Journal of Periodontology, 2017: 1
- [19] Zhu S Y, Wang P L, Liao C S, et al. Transgenic expression of ephrinB2 in periodontal ligament stem cells (PDLSCs) modulates osteogenic differentiation via signaling crosstalk between ephrinB2 and EphB4 in PDLSCs and between PDLSCs and pre-osteoblasts within co-culture[J]. J. Periodont. Res., 2017, 52(3): 562-573
- [20] 刘佳, 王丽颖, 刘文佳, 等. 牙囊细胞对炎症组织来源牙周膜干细胞增殖、成骨和干性作用的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2013 (03): 168-173
Liu Jia, Wang Li-ying, Liu Wen-jia, et al. Effects of dental follicle cells on the proliferation, osteogenesis and stemness of periodontitis tissue derived periodontal ligament stem cells [J]. Chinese Journal of Conservative Dentistry, 2013(03): 168-173
- [21] 李彦尧, 刘文佳, 杨振华, 等. Malassez 上皮剩余对炎症牙周膜干细胞成骨能力的影响 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2015(04): 201-205
Li Yan-jiao, Liu Wen-jia, Yang Zhen-hua, et al. Effects of epithelial cell rests of Malassez on the osteogenesis of periodontal ligament stem cells derived from periodontitis tissue [J]. Chinese Journal of Conservative Dentistry, 2015(04): 201-205
- [22] Tang H N, Yu X, Jie X, et al. Assessment of cellular materials generated by co-cultured 'inflamed' and healthy periodontal ligament stem cells from patient-matched groups [J]. Experimental Cell Research, 2016, 346(1): 119-129
- [23] 唐雪鹏. 骨髓基质干细胞与牙周膜干细胞膜片在牙周组织再生的实验研究[D]. 第四军医大学, 2012
Tang Xue-peng. The experimental study of bone marrow stromal stem cells and periodontal stem cell membrane in periodontal tissue regeneration[D]. The Fourth Military Medical University, 2012
- [24] Wang J, Zhang R, Shen Y, et al. Recent advances in cell sheet technology for periodontal regeneration [J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2014, 9(3): 162-173
- [25] Iwata T, Washio K, Yoshida T, et al. Cell sheet engineering and its application for periodontal regeneration[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2015, 9(4): 343-356
- [26] Memon IA, Sawa Y, Fukushima N, et al. Repair of impaired myocardium by means of implantation of engineered autologous myoblast sheets[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 130(5): 1333-1341
- [27] Acil Y, Terheyden H, Dunsche A, et al. Three-dimensional cultivation of human osteoblast-like cells on highly porous natural bone mineral[J]. J Biomed Mater Res, 2000, 51(4): 703-710
- [28] 何勇. 牙周膜干细胞膜片在牙周再生中的实验研究[D]. 第四军医大学, 2010
He Yong. The experimental study of fabricating cell sheet by using the periodontal ligament derived stem cells for the periodontal regeneration[D]. The Fourth Military Medical University, 2010
- [29] Flores MG, Yashiro R, Washio K, et al. Periodontal ligament cell sheet promotes periodontal regeneration in athymic rats[J]. Journal of Clinical Periodontology, 2008, 35(12): 1066-1072
- [30] Panduwawala C P, Zhan X, Dissanayaka W L, et al. In vivo periodontal tissue regeneration by periodontal ligament stem cells and endothelial cells in three-dimensional cell sheet constructs[J]. Journal of Periodontal Research, 2017, 52(3): 408-418
- [31] 刘国丹, 孟兆军, 高翔春, 等. 兔 BMSCs 复合纤维蛋白胶在体外分化为角膜基质细胞的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(29): 5631-5634
Liu Guo-dan, Meng Zhao-jun, Gao Xiang-chun, et al. Study on the differentiation of rabbit bone marrow mesenchymal stem cells on fibrin glue into corneal stromal Cells in Vitro [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(29): 5631-5634
- [32] 周翔, 段春光, 贾帅军, 等. 雪旺氏细胞与同种异体骨支架的体外共培养研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(13): 2412-2416
Zhou Xiang, Duan Chun-guang, Jia Shuai-jun, et al. In vitro culture of schwann cells on allogeneic bone scaffolds [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(13): 2412-2416

(上接第 1526 页)

- Tang Ke-qiang, Wang Fang, Li Teng-long. Clinical analysis of reperfusion arrhythmia after direct PCI operation in acute ST segment elevation myocardial infarction [J]. Chongqing Medicine, 2016, (21): 2939-2941+2945
- [14] Bian B, Yu X, Wang Q, et al. Atorvastatin protects myocardium against ischemia-reperfusion arrhythmia by increasing Connexin 43 expression: A rat model[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 768(5): 13-20
- [15] Alcalai R, Wakimoto H, Arad M, et al. Prevention of ventricular arrhythmia and calcium dysregulation in a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mouse model carrying calsequestrin-2 mutation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(3): 316-324
- [16] Desplantez T. Cardiac Cx43, Cx40 and Cx45 co-assembling: involvement of connexins epitopes in formation of hemichannels and Gap junction channels[J]. BMC Cell Biol, 2017, 18(1): 3
- [17] Rodríguez-Sinovas A, Ruiz-Meana M, Denuc A, et al. Mitochondrial Cx43, an important component of cardiac preconditioning[J]. Biochim Biophys Acta, 2017[Epub ahead of print]
- [18] Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, et al. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(3): 215-223
- [19] Su Q, Li L, Liu Y, et al. Short-term Effect of verapamil on coronary no-reflow associated with percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Clin Cardiol, 2013, 36(8): E11-E16