SK3表达在雌二醇介导的大鼠结肠平滑肌收缩中的作用

熊文婕,姜 亚,汤玉蓉,郑永娉,俞 汀,姜 玲,沈小雪,林 琳*

南京医科大学第一附属医院消化科,江苏 南京 210029

[摘 要] **目的**:探讨小电导钙激活钾通道3(SK3)表达在17β-雌二醇(E2)介导的大鼠结肠平滑肌收缩中的作用及机制。**方法**:将24只雄性SD大鼠随机分为4组。30 mm硅胶管皮下植入大鼠背部,内含不同溶液。分为对照组(C),内含溶剂;生理剂量组(EP)内含E2 0.3 mg/mL,使大鼠血清雌激素在生理浓度;超剂量组(ES)内含E2 0.9 mg/mL,使大鼠血清雌激素超生理浓度;ER抑制剂+E2组(EI)内含相同摩尔浓度E2和雌激素受体抑制剂(ICI 182780)。各组干预14 d后处理,免疫荧光及Western blot检测结肠平滑肌组织SK3分布及表达;MPA分析系统记录肌条收缩张力及对卡巴胆碱(Cch)刺激反应。E2孵育结肠平滑肌细胞(SMC)24 h后及过表达SK3后,激光共聚焦显微镜下动态观察Cch刺激后SMC内Ca^{2+}变化。**结果**:Cch刺激后,EP组及ES组肌条收缩明显低于其他各组($P<0.05$)。EP组及ES组平滑肌组织SK3表达高于C组及EI组,其中ES组有统计学意义($P<0.05$)。Cch刺激后,E2孵育组及过表达SK3组胞内Ca^{2+}上升幅度较相应对照组显著降低($P<0.05$)。**结论**:E2可能通过促进SK3表达,减少Ca^{2+}内流从而抑制结肠收缩。

[关键词] 雌二醇;小电导钙激活钾通道;肌细胞,平滑肌;结肠;Ca^{2+}

[中图分类号] R333.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-4368(2018)06-753-05

doi:10.7655/NYDXBNS20180607

The effect of small-conductance Ca^{2+}-activated K^+ channel 3 expression on relaxation of rat colonic smooth muscle regulated by estrogen

Xiong Wenjie, Jiang Ya, Tang Yurong, Zheng Yongping, Yu Ting, Jiang Ling, Shen Xiaoxue, Lin Lin*

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[**Abstract**] **Objective**: The aim of the study was to explore the effect and possible mechanism of 17 β-estradiol (E2) on the expression of small conductance Ca^{2+} activated K^+ channel 3(SK3) in rat colonic smooth muscle. **Method**: 24 male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into 4 groups. Silicone tubes containing different solution was subcutaneously implanted in different groups of rats. Group C was filled with the solvent; Group EP was E2 in corn oil (0.3 mg/mL) which can keep serum levels of E2 at physiological levels; Group ES was E2 in corn oil (0.9 mg/mL) which can keep serum levels of E2 at supraphysiologic levels; Group EI was ICI 182780 (estrogen receptor antagonist) plus E2 (0.3 mg/mL). The contraction of muscle strips and SK3 expression in colonic smooth muscles were detected at 14 days after tube implanted. SK3 were overexpressed in SMCs and Ca^{2+} concentration in cells were detected by laser scanning confocal microscope. **Results**: The contraction of muscle strips of EP group and ES group is weaker than other groups ($P<0.05$) after Cch stimulating. And the SK3 expression was upregulated in EP and ES groups ($P<0.05$). Ca^{2+} decreased in SMCs after Cch stimulating in SK3 overexpression group and E2 stimulating group compared with control group. **Conclusion**: These findings indicate that E2 may suppress contraction of colonic smooth muscle by upregulating expression of SK3 and inhibiting Ca^{2+} influx in rats.

[**Key words**] estradiol; small-conductance calcium-activated potassium channels; myocytes, smooth muscle; colon; Ca^{2+}

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(06): 753-757, 815]

便秘是常见的慢性病,我国慢性便秘的患病率约为6%[1-2](约8千万人)。其发病率有明显的性别差异,男女比例约1∶2.3[3],育龄期和妊娠期妇女的发病率更高[4],提示雌激素可能在便秘发病过程中起重要作用。研究发现健康女性较男性的结肠传

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81400599)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:l lin9100@aliyun.com

输时间长，妇女妊娠期有结肠传输时间延长、排便次数减少。离体肌条实验证实：雌激素可抑制人结肠平滑肌收缩[5]。动物实验亦发现雌激素可使大鼠结肠扩张、胃排空延迟[6]。但是，雌激素抑制结肠平滑肌收缩的机制尚未明确。小电导钙激活钾离子通道（SK）是一种Ca^{2+}依赖型的K^+通道[7]。参与慢后超极化电位的产生。已发现SK参与血管、支气管、膀胱、子宫、结肠等部位平滑肌的舒张机制[8-11]。SK家族包括SK1~3亚型；其中SK3与多种内脏平滑肌的兴奋性及收缩性密切相关。我们的前期研究[12-13]发现在结肠平滑肌细胞（SMC）上SK3表达丰富，并且在细胞水平上证实了雌激素（17β-雌二醇）可促进结肠平滑肌细胞SK3表达。因此，本研究旨在动物水平探讨雌激素（17β-雌二醇）对大鼠结肠平滑肌SK3表达的影响及具体机制，为治疗雌激素相关性便秘等胃肠动力障碍提供新靶点。

1 材料和方法

1.1 材料

清洁级SD雄性成年大鼠，体重180~200 g、清洁级SD雄性乳鼠，10日龄，南京医科大学实验动物中心提供[合格证号SCXK（苏）2016-000]。硅胶管、typeA粘合剂（Dow Corning公司，美国）。DMEM培养液、胎牛血清、Ⅱ型胶原酶（GIBCO公司，美国），卡巴胆碱（Sigma公司，美国），二甲基亚砜（DMSO，Sigma公司，美国），17β-雌二醇、雌激素受体阻断剂ICI 182780、SK3抗体（Santa Cruz公司，美国），Cy3标记山羊抗兔IgG（中国碧云天公司），大鼠雌二醇ELISA检测试剂盒（Cayman公司，美国），BCA蛋白定量试剂盒（中国碧云天公司），pMD19-T Simple vector（TaKaRa公司，日本），oligo DNA，感受态细胞DH5α，platinum Pfx DNA Polymerase，platinum Taq DNA Polymerase High Fidelity，氨苄青霉素溶液及平板，基因合成质粒，pcDNA3.1（+）（Invitrogen公司，美国），*Hin*d Ⅲ，EcoRI（MBI公司，美国），T4 DNA Ligase（NEB公司，美国），感受态细胞DH5α（中国全式金公司），氨苄青霉素溶液及平板（Invitrogen公司，美国），质粒小量提取试剂盒（QIAGEN公司，德国）。

MPA分析系统（上海奥尔科特生物技术有限公司）；细胞培养箱（Thermo Forma Series Ⅱ，美国）；激光共聚焦显微镜（ZEISS公司，德国）；酶标仪（Molecular Devices公司，美国）；蛋白电泳及转膜系统（Bio-Rad公司，美国）；凝胶成像分析系统（GE Healthcare公司，美国）。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及干预

为避免雌性大鼠体内周期性变化的雌激素影响，本研究中所有实验均采用雄性大鼠。雄性成年SD大鼠24只，随机分为4组，每组6只，30 mm硅胶管，内径2 mm，外径4 mm，皮下植入大鼠背部，硅胶管内含不同溶液100 μL：①对照组（C）：内含溶剂玉米油；②生理剂量组（EP）：内含E2 0.3 mg/mL，使大鼠血清雌激素在生理浓度（56~92 pg/mL）[14-15]；③超剂量组（ES）：内含E2 0.9 mg/mL，使大鼠血清雌激素超生理浓度[16]；④ER抑制剂+E2组（EI）：内含相同摩尔浓度（1.110~8.000 mol/L）E2和雌激素受体抑制剂（ICI 182780）各50 μL。干预14 d后处理，其中EP组及ES组每天检测血清E2浓度（ELISA试剂盒）。

1.2.2 Western blot检测结肠肌条中SK3蛋白的表达

蛋白裂解液提取各组结肠肌条组织蛋白，BCA法测定蛋白浓度并定量。每泳道40 μg蛋白加样，十二烷基硫酸钠（SDS）-聚丙烯酰胺凝胶恒压80 V、80 min转膜，5%脱脂奶粉溶液封闭1 h，加入SK3一抗，4 ℃过夜；TBST洗膜，加二抗37 ℃孵育1 h；TBST洗膜、电化学发光（ECL）、显影、曝光。SK3一抗浓度1∶500，GAPDH一抗1∶5 000，二抗1∶1 000。以GAPDH为内参。

1.2.3 免疫荧光检测各组结肠肌条中SK3蛋白分布及表达

取各组结肠肌条组织，OCT包埋，冰冻切片4~6 μm，加100%冰丙酮固定10 min，PBS冲洗，加1% BSA封闭1 h，后吸去BSA，加SK3一抗（1∶50），4 ℃过夜；PBS冲洗，避光，Cy3标记山羊抗兔IgG二抗（1∶100），37 ℃孵育1 h，PBS冲洗、DAPI染核5 min、冲洗、封片，镜下观察特异性荧光。

1.2.4 结肠平滑肌肌条收缩张力检测

取各组大鼠结肠肠管放置于培养皿中，取出环形肌条，将肌条安置于灌流肌槽中，一端固定在肌槽内挂钩，另一端连接张力换能器，灌流肌槽内充满Kreb's液，持续予95% O_2和5% CO_2通气，给予肌条1 g的前负荷下孵育，用MPA分析系统记录肌条收缩活动，待肌条自发收缩活动稳定后记录肌条自发收缩张力及卡巴胆碱（Cch）刺激后张力。

1.2.5 结肠SMC的分离及原代培养

10日龄SD雄性乳鼠断颈处死，快速自肛门上2 cm取结肠约10 cm，PBS反复冲洗、去除浆膜层和黏膜层、平滑肌组织剪碎匀浆、置消化液（0.1% Ⅱ型胶原酶）中，吹打5 min，1 500 r/min离心5 min弃消

化液，重复2次；加含10%胎牛血清及100 U/mL青霉素、100 μg/mL链霉素的DMEM培养液终止消化、1 500 r/min离心5 min弃上清、重悬细胞并过100目筛网于37 ℃、95% O_2和5% CO_2的条件下培养。细胞长至致密单层时，传代培养。采用第2~3代SMC进行实验。分为溶剂对照组(DMSO)，给予DMSO孵育24 h；E2组，给予50 nmol/L E2孵育24 h。

1.2.6　过表达SK3及验证

构建SK3过表达质粒：将合成好的序列装入pMD19-T Simple载体并转化至感受态细胞DH5α，用*Bam*HⅠ和*Xho*Ⅰ双酶切目的片段，用*Bam*HⅠ和*Xho*Ⅰ双酶切载体pcDNA3.1(+)，连接目的片段和载体，16 ℃连接2 h后转化到感受态细胞DH5进行体外扩增，用质粒小量提取试剂盒提取纯化质粒。选择生长状态良好的SMC，将过表达SK3质粒转染SMC，为过表达SK3组(Plasmid)，72 h后提取蛋白质，Western blot验证，以转染试剂组(Lipo)为空白对照，以空载组(Vector)为阴性对照。

1.2.7　SMC胞内Ca^{2+}浓度检测

Fluo-3AM负载二代SMC，给予不同干预；Fluo-3AM负载转染后SMC，分别置于激光共聚焦显微镜下动态观察Cch刺激后SMC内Ca^{2+}变化。

1.3　统计学方法

采用SPSS 20.0软件，非参数检验之K-S检验进行数据正态性分析，各组数据均呈正态分布，用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示；各组间比较采用单因素方差分析和SNK法两两比较，$P \leqslant 0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　大鼠血清E2浓度

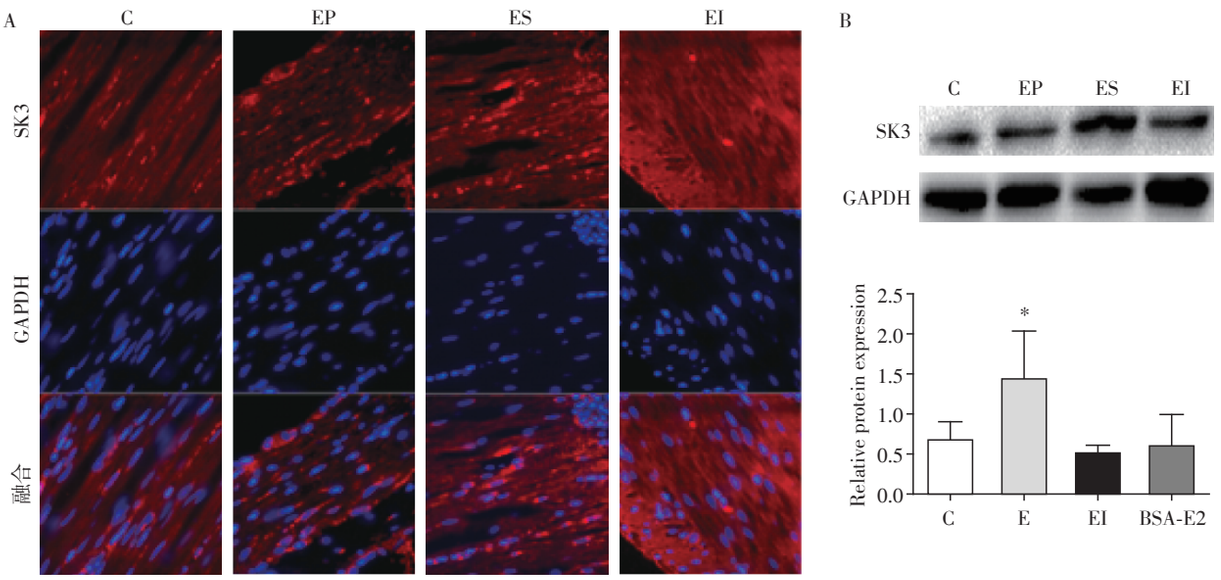
EP组大鼠血清雌二醇14 d内平均浓度为(73.165 ± 18.967)pg/mL，在生理范围内[14]；ES组大鼠血清雌二醇14 d平均浓度为(358.251 ± 201.302)pg/mL，超生理范围[15]，且两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2　各组结肠肌条SK3分布及表达

免疫荧光结果显示细胞核DAPI染色呈蓝色，SK3在平滑肌上呈阳性反应(红色荧光)。生理浓度E2组及超浓度E2组染色强度高于对照组及抑制剂组。Western blot结果显示生理浓度E2组及超浓度E2组表达强于对照组及抑制剂组(0.593 ± 0.406、0.965 ± 0.175 *vs.* 0.388 ± 0.253、0.363 ± 0.085)，其中超浓度组较对照组及抑制剂组差异有统计学意义($P < 0.05$)，生理浓度组相较于其余各组差异无统计学意义(图1)。

2.3　各组结肠肌条收缩张力

Cch刺激后，生理浓度E2组及超浓度E2组结肠环肌最大收缩张力较对照组及抑制剂组明显减弱(2.097 ± 0.876、1.545 ± 0.689 *vs.* 4.506 ± 1.637、3.150 ± 0.730)，差异有统计学意义($P < 0.05$，图2)。



A：大鼠结肠肌条SK3表达(免疫荧光，×400)；B：大鼠结肠肌条SK3表达，与对照组比较，*$P < 0.05$。

图1　各组结肠肌条SK3分布及表达

Figure 1　SK3 expression of rat smooth muscle

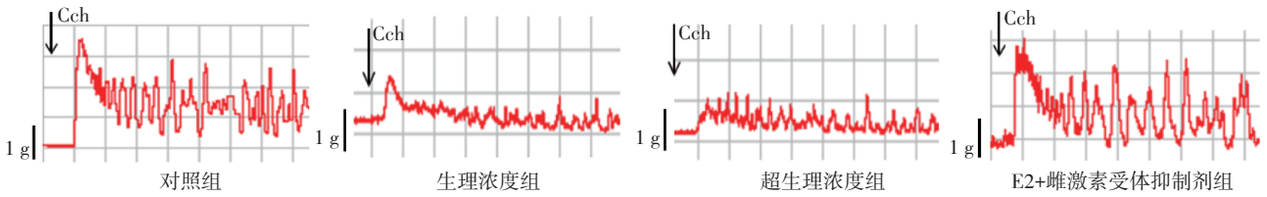
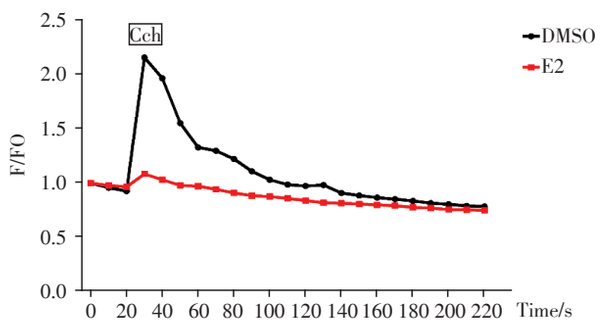


图2　各组结肠肌条收缩张力

Figure 2　Contraction of rat smooth muscle

2.4　E2对大鼠结肠SMC钙动员的影响

SMC经50 nmol/L E2孵育24 h后，对Cch钙动员的反应明显下降，胞内钙离子浓度的上升幅度显著低于溶剂对照组（1.085 ± 0.68、2.021 ± 0.384），差异有统计学意义（$P < 0.05$，图3）。



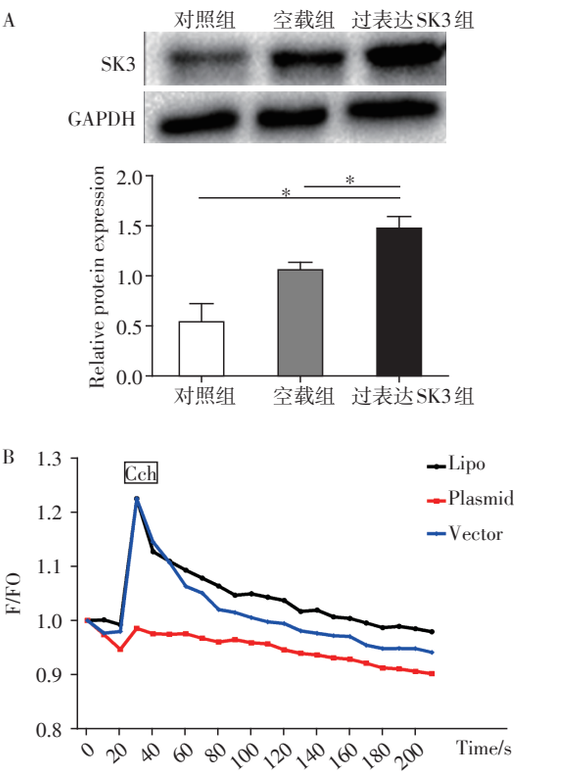
DMSO：溶剂DMSO孵育24 h，E2：50 nmol/l E2孵育24 h。

图3　E2对大鼠结肠SMC钙动员的影响

Figure 3　Ca^{2+} concentration after Cch stimulating regulated

2.5　SK3过表达对大鼠结肠SMC钙动员的影响

Western blot结果显示，过表达组SK3表达明显高于对照组及空载组（1.478 ± 0.260 *vs.* 0.690 ± 0.140、1.070 ± 0.149），差异有统计学意义（$P < 0.05$）。Cch刺激后，过表达组SMC胞内钙的上升幅度显著低于对照组和空载组（0.986 ± 0.042 *vs.* 1.226 ± 0.119、1.226 ± 0.074），差异有统计学意义（$P < 0.05$，图4）。



A：Western blot 验证SK3过表达；B：各组SMC胞内Ca^{2+}浓度；$^{*}P < 0.05$。

图4　SK3过表达对大鼠结肠SMC钙动员的影响

Figure 4　Ca^{2+} concentration after Cch stimulating regulated by SK3

3　讨　论

胃肠运动与雌激素密切相关，多项研究证实，雌激素可使大鼠结肠扩张、胃排空延迟[6]，抑制人结肠平滑肌收缩[5]，但具体机制尚未完全明确。SK3参与多种脏器平滑肌，如膀胱、子宫、血管、支气管等的舒张过程[8-11]，也参与嘌呤类信号途径抑制结肠平滑肌收缩[17]。然而在17β-雌二醇调节子宫平滑肌的舒张过程中，SK3的作用至关重要。有研究表明[8,18]：17β-雌二醇可促进子宫SMC表达SK3，高表达SK3的子宫肌条比野生型和SK3基因敲除鼠的肌条收缩明显减弱，给予SK3阻断剂apamin后，肌条张力即可恢复。本课题组前期研究[12-13]已证实在细胞水平上E2可促进结肠平滑肌细胞SK3表达。本次动物实验结果提示E2慢性刺激可抑制大鼠结肠肌条收缩，促进SK3表达。并且超生理浓度E2刺激后肌条收缩减弱更显著。生理浓度E2刺激后，结肠肌条SK3表达虽有增加，但差异无统计学意义，这可能与雄性SD大鼠雌激素受体数量及受体敏感性相关。有研究[19-20]表明E2亦可促进大电导钙激活钾通道（BK）的表达，是否与SK共同影响平滑肌收缩还需进一步研究。

细胞中Ca^{2+}浓度是平滑肌收缩的基础。收缩时，胞膜去极化、电压依从性Ca^{2+}通道开放、胞外Ca^{2+}内流，并同时激活内质网的ryanodine受体-Ca^{2+}通道、内质网Ca^{2+}释放、胞内Ca^{2+}浓度增加、Ca^{2+}与钙调蛋白结合、平滑肌收缩蛋白的相互作用而产生收缩[21]。已有研究[16,22]认为，雌激素可抑制胞膜L型电压门控Ca^{2+}通道，阻止胞外Ca^{2+}内流、导致平滑肌舒张。本研究显示SMC经E2孵育24 h后，对Cch钙动员的反应明显下降，Cch刺激后胞内Ca^{2+}浓度的上升幅度显著低于溶剂对照组，表明E2可抑制Ca^{2+}内流，从而影响收缩，与以往研究相同。而SK3是一种Ca^{2+}依赖型的K^+通道，通过增加K^+外流，使细胞复极甚至超极化致SMC兴奋性降低，抑制细胞动作电位发放，阻碍细胞膜去极化。过表达SK3后，SMC胞内Ca^{2+}的上升幅度显著降低，表明SK3减弱了SMC的Ca^{2+}内流。以上结果提示，E2作用于结肠SMC，通过促进SK3表达，减弱Ca^{2+}内流，抑制SMC内Ca^{2+}浓度增加，从而抑制收缩。当然，SK3是否参与影响内质网Ca^{2+}释放还有待研究。

雌激素作用复杂，人体内雌激素随着年龄、妊娠等不断变化，是否孕龄期妇女比绝经后者便秘更多见，不同阶段雌激素作用是否不同，仍需进一步研究。

[参考文献]

[1] Schmidt FM, Santos VL. Prevalence of constipation in the general adult population: an integrative review[J]. Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing: official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society, 2014, 41(1): 70-76

[2] Zhao YF, Ma XQ, Wang R, et al. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC)[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2011, 34(8): 1020-1029

[3] Arora G, Mannalithara A, Mithal A, et al. Concurrent conditions in patients with chronic constipation: a population-based study[J]. PloS One. 2012, 7(10): e42910

[4] Longo SA, Moore RC, Canzoneri BJ, et al. Gastrointestinal conditions during pregnancy[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2010, 23(2): 80-89

[5] Hogan AM, Kennelly R, Collins D, et al. Oestrogen inhibits human colonic motility by a non-genomic cell membrane receptor-dependent mechanism[J]. The British Journal of Surgery, 2009, 96(7): 817-822

[6] Gual O, Bozkurt A, Deniz M, et al. Effect of sex steroids on colonic distension-induced delay of gastric emptying in rats[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2004, 19(9): 975-981

[7] Ro S, Hatton WJ, Koh SD, et al. Molecular properties of small-conductance Ca^{2+}-activated K^+ channels expressed in murine colonic smooth muscle[J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 2001, 281(4): 964-973

[8] Pierce SL, England SK. SK3 channel expression during pregnancy is regulated through estrogen and Sp factor-mediated transcriptional control of the KCNN3 gene[J]. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, 2010, 299(4): 640-646

[9] Kroigaard C, Dalsgaard T, Nielsen G, et al. Activation of endothelial and epithelial K(Ca)2.3 calcium-activated potassium channels by NS309 relaxes human small pulmonary arteries and bronchioles[J]. British Journal of Pharmacology, 2012, 167(1): 37-47

[10] Parajuli SP, Soder RP, Hristov KL, et al. Pharmacological activation of small conductance calcium-activated potassium channels with naphtho[1,2-d]thiazol-2-ylamine decreases guinea pig detrusor smooth muscle excitability and contractility[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2012, 340(1): 114-123

[11] Kroigaard C, Kudryavtseva O, Dalsgaard T, et al. K(Ca)3.1 channel downregulation and impaired endothelium-derived hyperpolarization-type relaxation in pulmonary arteries from chronically hypoxic rats[J]. Experimental Physiology, 2013, 98(4): 957-969

[12] 杨微微，汤玉蓉，王 玉，等. α受体依赖的雌二醇对大鼠结肠平滑肌细胞SK3表达的影响[J]. 中华医学杂志，2013，93(30)：2367-2371

[13] Tang YR, Yang WW, Wang Y, et al. Estrogen regulates the expression of small-conductance Ca-activated K+ channels in colonic smooth muscle cells[J]. Digestion, 2015, 91(3): 187-196

[14] Lin CL, Shih HC, Dumont AS, et al. The effect of 17beta-estradiol in attenuating experimental subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm[J]. Journal of Neurosurgery, 2006, 104(2): 298-304

[15] Kao CH, Chang CZ, Su YF, et al. 17beta-Estradiol attenuates secondary injury through activation of Akt signaling via estrogen receptor alpha in rat brain following subarachnoid hemorrhage[J]. The Journal of Surgical Research, 2013, 183(1): 23-30

[16] Holm A, Hellstrand P, Olde B, et al. The G protein-coupled estrogen receptor 1(GPER1/GPR30)agonist G-1 regulates vascular smooth muscle cell Ca^{2+} handling[J]. Journal of Vascular Research, 2013, 50(5): 421-429

(下转第815页)

定的影响,需要通过更大样本的研究进一步验证。此外,目前大多数心电图指标只能判断OTVA的左右室起源,尚不能对起源部位进行细化或精确定位,未来期望在心电图分析中发现更多的证据可用于OTVA具体起源部位的鉴别。

[参考文献]

[1] Yamada T, Yoshida N, Murakami Y, et al. Electrocardiographic characteristics of ventricular arrhythmias originating from the junction of the left and right coronary sinuses of Valsalva in the aorta: the activation pattern as a rationale for the electrocardiographic characteristics[J]. Heart Rhythm, 2008, 5(2): 184-192

[2] El Kadri M, Yokokawa M, Labounty T, et al. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy[J]. Heart Rhythm, 2014, 12(4): 706-712

[3] Heeger CH, Kuck KH, Ouyang F, et al. Catheter ablation of pulmonary sinus cusp-derived ventricular arrhythmias by the reversed U-curve technique[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2017, 28(7): 776-777

[4] Yokokawa M, Good E, Crawford T, et al. Reasons for failed ablation for idiopathic right ventricular outflow tract-like ventricular arrhythmias[J]. Heart Rhythm, 2013, 10(8): 1101-1108

[5] Ouyang F, Mathew S, Wu S, et al. Ventricular arrhythmias arising from the left ventricular outflow tract below the aortic sinus cusps: Mapping and catheter ablation via transseptal approach and electrocardiographic characteristics [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014, 7(5): 445-455

[6] Yoshida N, Inden Y. Novel transitional zone index allows more accurate differentiation between idiopathic right ventricular outflow tract and aortic sinus cusp ventricular arrhythmias[J]. Heart Rhythm, 2011, 8(3): 349-356

[7] Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, et al. Electrocardiographic patterns of superior right ventricular outflow tract tachycardias: distinguishing septal and free-wall sites of origin[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003, 14(1): 1-7

[8] Hachiya H, Aonuma K, Yamauchi Y, et al. Electrocardiographic characteristics of left ventricular outflow tract tachycardia [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2000, 23(11): 1930-1934

[9] 杜志君,王月刚,蔡伟文,等.新旧流出道室性心律失常心电图定位方法比较[J].实用医学杂志,2015,31(22):3720-3723

[10] Betensky BP, Park RE, Marchlinski FE, et al. The V2 transition ratio: A new electrocardiographic criterion for distinguishing left from right ventricular outflow tract tachycardia origin[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(22): 2255-2262

[11] Yoshida N, Yamada T, Mcelderry T, et al. A novel electrocardiographic criterion for differentiating a left from right ventricular outflow tract tachycardia origin: The V2S/V3R index[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014, 25(7): 747-753

[收稿日期] 2017-10-30

(上接第757页)

[17] Kurahashi M, Zheng H, Dwyer L, et al. A functional role for the "fibroblast-like cells" in gastrointestinal smooth muscles[J]. The Journal of Physiology, 2011, 589(3): 697-710

[18] Pierce SL, Kresowik JD, Lamping KG, et al. Overexpression of SK3 channels dampens uterine contractility to prevent preterm labor in mice[J]. Biology of Reproduction, 2008, 78(6): 1058-1063

[19] Provence A, Hristov KL, Parajuli SP, et al. Regulation of Guinea Pig Detrusor Smooth Muscle Excitability by 17beta-Estradiol: The Role of the Large Conductance Voltage- and Ca^{2+}-Activated K^+ Channels[J]. PloS One, 2015, 10(11): e0141950

[20] Li XT, Qiu XY. 17beta-Estradiol Upregulated Expression of alpha and beta Subunits of Larger-Conductance Calcium-Activated K(+)Channels(BK)via Estrogen Receptor beta[J]. MN, 2015, 56(4): 799-807

[21] Young SH, Ennes HS, McRoberts JA, et al. Calcium waves in colonic myocytes produced by mechanical and receptor-mediated stimulation[J]. The American Journal of Physiology, 1999, 276(5 Pt 1): 1204-1212

[22] Chevalier P, Lamotte M, Joseph A, et al. In-hospital costs associated with chronic constipation in Belgium: a retrospective database study [J]. Neurogastroenterology and Motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society, 2014, 26(3): 368-376

[收稿日期] 2017-07-19