

## • 综述 •

## 线粒体 ATP 敏感性钾通道与缺血预处理的研究进展

任美欣 综述 严松彪 陈晖 审校

1986年Murry等提出了缺血预处理(ischemia preconditioning, IPC)的概念。预处理的心肌保护范围广泛,作用强大,可以显著缩小梗死心肌面积,减少缺血/再灌注后心律失常的发生,明显改善心脏功能。Gross等提出心肌细胞的ATP敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channel,  $K_{ATP}$ )参与了IPC的心肌保护作用, $K_{ATP}$ 通道是一组将细胞膜电活动与细胞代谢联系在一起的重要通道。目前研究认为,IPC的终末效应器可能是线粒体的 $K_{ATP}$ (mitochondria  $K_{ATP}$ , mito  $K_{ATP}$ )。IPC的心脏保护机制部分或全部由mito $K_{ATP}$ 介导,mito $K_{ATP}$ 是此过程的最后效应分子,其保护作用是通过磷酸化后的Akt从细胞质易位到线粒体而起作用的<sup>[1]</sup>。

1 mito $K_{ATP}$ 的发现

1983年,Noma等在猪的心室肌细胞中发现了这一通道。此后又在脑、平滑肌、骨骼肌和胰腺相继发现了 $K_{ATP}$ 。1991年,Inoue等利用膜片钳单通道记录技术在大鼠肝细胞线粒体内膜上证实了存在mito $K_{ATP}$ 通道,由此将 $K_{ATP}$ 通道分为两种:一是位于细胞膜上的 $K_{ATP}$ 通道(surface  $K_{ATP}$ , s $K_{ATP}$ );二是位于线粒体膜上(mito $K_{ATP}$ )。

2  $K_{ATP}$ 通道结构

分子生物学研究表明 $K_{ATP}$ 是由内向整流钾通道(inwardly rectified potassium channel,  $K_{ir}$ )和ATP结合组件(ATP-binding cassette, ABC)组成。前者形成离子通道,后者决定 $K_{ATP}$ 功能。 $K_{ir}$ 有7个亚家族组成,ABC包括磺脲类受体(sulfonylurea receptor, SUR)和纤维囊性跨膜调节蛋白。s $K_{ATP}$ 通道是由4个 $K_{ir}$ ( $K_{ir}$ 6.1或 $K_{ir}$ 6.2)亚单位和4个调节性磺脲类受体(SUR1, SUR2A或SUR2B)组成的八聚体<sup>[2~4]</sup>。 $K_{ir}$ 6.1/ $K_{ir}$ 6.2为成孔亚基,均由390个氨基酸组成,含有两个疏水跨膜区段M1、

M2;SUR有17个分3组排列的跨膜区段,两个细胞内SUR区段各含有一个核苷酸结合区。SUR根据组织分布和mRNA的表达不同而有亚型的区别。目前克隆出来的亚型包括SUR1, SUR2A, SUR2B。SUR的主要作用是结合磺脲类药物、钾通道开放剂和ATP或ADP等细胞内调节因子。 $K_{ATP}$ 通道上有ATP结合位点,而SUR上除有ATP结合位点外,还有磺酰脲类药物、 $K_{ATP}$ 通道开放剂及磷酸化位点。虽然mito $K_{ATP}$ 通道的很多特性与s $K_{ATP}$ 通道相似,但目前对mito $K_{ATP}$ 通道的具体的分子结构尚不了解。一些在药理学反应及免疫荧光方面的观察提示,mito $K_{ATP}$ 通道可能也属于 $K_{ir}$ 家族<sup>[5]</sup>。 $K_{ir}$ 6.2已被证明是心肌s $K_{ATP}$ 的重要结构,因此一些学者用 $K_{ir}$ 6.2基因敲除小鼠来研究s $K_{ATP}$ 在IPC中是否起作用。免疫荧光和免疫金染色技术发现 $K_{ir}$ 6.1在线粒体内高度表达,提示 $K_{ir}$ 6.1可能是mito $K_{ATP}$ 通道的亚基之一<sup>[5]</sup>。而Szewczyk等认为mito $K_{ATP}$ 通道的SUR可能是一相对分子质量为28ku的多肽<sup>[6]</sup>。Liu等根据 $K_{ATP}$ 通道和mito $K_{ATP}$ 通道的开放剂和阻滞剂对由SUR和 $K_{ir}$ 6.X亚单位组合成6种不同的 $K_{ATP}$ 通道产生的药理学效应不同,只有由SUR1/ $K_{ir}$ 6.1组合成的有活性的s $K_{ATP}$ 通道类似心肌细胞mito $K_{ATP}$ 通道的药理学特性<sup>[7]</sup>。但Seharaseyon等<sup>[8]</sup>通过转基因技术和免疫组化方法发现, $K_{ir}$ 6.1和 $K_{ir}$ 6.2都没有参与心肌细胞mito $K_{ATP}$ 通道的功能调节。Pu等<sup>[9]</sup>发现在野生型小鼠心肌细胞膜上不仅有150ku的SUR2具体类型,也有大小为28ku和68ku的SUR2简化类型,SUR2简化类型与 $K_{ir}$ 6.1或 $K_{ir}$ 6.2免疫共沉淀提示简化类型可能起着在其他真核ABC转运体亚组中报道的半转运体的作用。目前对于mito $K_{ATP}$ 通道的组成及其组织特异性尚需进一步的研究。

3 mito $K_{ATP}$ 的开放剂和阻滞剂

通常所称的钾通道开放剂就是激活 $K_{ATP}$ 通道

收稿日期:2008-03-05

作者单位:100050北京市,首都医科大学附属北京友谊医院。Tel:13810210086,E-mail:rmx-306@126.com

的药物,代表药物有克罗卡林(cromakalin),二氮嗪(diazoxide),阿普卡林(aprikalin)和吡那地尔(pinacidil)等。其中二氮嗪为特异的  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  开放剂。阻滞剂有格列本脲(glibenclamide),甲苯磺丁脲等。特异性  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  的阻滞剂有 5-羟癸酸(5-hydroxydecanoate, 5-HD), 特异性  $\text{sK}_{\text{ATP}}$  阻滞剂有 HMR1098, HMR1883 等。

#### 4 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 在 IPC 中的作用

Garlid 等<sup>[10]</sup>用 cromakalin 和二氮嗪激活半数  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道的剂量就激活了  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道,心肌  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道对二氮嗪的敏感性是  $\text{sK}_{\text{ATP}}$  通道的 2000 倍左右,直接提出了  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道可能参与了 IPC 的保护机制。Sato 等<sup>[11]</sup>在缺血细胞模型上证明二氮嗪而不是 P1075( $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道开放剂)可以减弱细胞损伤。IPC 的细胞保护作用可以被 5-HD 而不是 HMR1098 所取消。由此认为 IPC 是由  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道介导的而不是质膜  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道介导的。Miura 等<sup>[12]</sup>提出,在腺苷 A1 受体激活而产生的减小缺血心肌梗死面积的作用中,首先激活了蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC),而  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道的开放是 PKC 激活的下游事件,并且这种保护作用与线粒体功能在缺血-再灌注过程中的保留有关。Kita 等<sup>[13]</sup>研究发现,用 5-HD 可完全取消由缓激肽 B2 受体激活引发的兔心肌梗死面积缩小,而 HMR1098 则无此作用。Nakai 等<sup>[14]</sup>亦有同样的发现,进一步说明  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道在 IPC 的心肌保护作用中可能起主要作用。Fryer 等<sup>[15]</sup>的实验表明,在  $\delta$ -1 类阿片受体激动剂 TAN-67 激发的大鼠 IPC 中, HMR1098 对此心肌保护作用无明显减弱,而 5-HD 彻底取消了 TAN-67 的心肌保护作用,这也进一步表明  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道介导了 IPC 的保护作用,而  $\text{sK}_{\text{ATP}}$  通道似乎并不参与 IPC 的形成。Peart 等<sup>[16]</sup>利用 Langendorff 装置灌流小鼠心脏,腺苷预处理组灌流液中乳酸脱氢酶明显低于对照组。这些保护作用可以被 5-HD 取消。在加入 PKC 和一氧化氮合酶抑制剂后,保护作用不能被取消。说明腺苷预处理诱导的早期心肌保护作用可以不依赖于 PKC 和 NO 系统,通过  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道实现的。众多的实验结果表明,多种途径诱导的预适应作用,最终都导致了  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道开放,  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道在介导 IPC 保护作用中具有重要地位,许多学者由此提出它可能是介导 IPC 效应的最终效应器。

#### 5 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 参与预处理心肌的保护作用机制

5.1  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  和钙超载 缺血/再灌注后心肌能量代谢发生变化, ATP 减少, pH 值降低。细胞  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  交换增多, 细胞内  $\text{Na}^+$  增加, 从而激活细胞膜上  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换, 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  升高。另外由于 ATP 减少, 肌浆网、胞膜钙泵功能障碍, 也导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加。细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  升高可以激活磷脂酶, 从而水解膜磷脂导致细胞膜结构受损。 $\text{Ca}^{2+}$  可以激活多种 ATP 酶, 水解 ATP, 加重细胞能量缺乏。传统观点认为  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道激活后, 细胞内  $\text{K}^+$  外流, 心肌细胞复极加速, 心肌动作时程缩短,  $\text{Ca}^{2+}$  内流减少, 心肌收缩力降低, 耗氧减少, 从而达到保护目的。细胞  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  交换增多可能是  $\text{Ca}^{2+}$  超载的主要原因。目前实验表明,  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道开放可以减少  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  交换。Miura 等<sup>[17]</sup>的实验表明  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  抑制剂 EIPA 可以减小离体和再灌注的缺血心肌梗死面积, 该作用可被 5-HD 取消, 而 HMR1098 对此无影响。因此作者认为  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道开放可以抑制  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  交换达到心肌保护的作用, 但其机制仍然不明。Crestanello 等<sup>[18]</sup>发现开放  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道可预防心肌细胞线粒体钙超载。开放  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道可以保护线粒体的结构与功能, 加速呼吸链的电子传递及氧化磷酸化的形成, 利于 ATP 生成。二氮嗪激活心肌细胞膜上  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  后,  $\text{K}^+$  外流, 心肌细胞膜超极化, 降低动作电位第三相, 从而缩短动作电位时程,  $\text{Ca}^{2+}$  内流减少, 减轻心肌细胞机械活动, 降低  $\text{Ca}^{2+}$  超载和能量消耗, 从而实现 IPC 对心肌细胞缺血/再灌注损伤的保护<sup>[19,20]</sup>。可见, 在心肌缺血时, 如果保持  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  的开放就能够增加 ATP 产量, 减轻线粒体的结构损伤, 阻止钙超载, 并提高再灌注时受损心肌的功能恢复。

5.2  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  和自由基损伤 心肌缺血/再灌注后产生大量自由基, 自由基产生后引起瀑布式的自由基连锁反应, 引起细胞损伤。自由基和不饱和脂肪酸中双键亚甲基反应生成脂性自由基, 使膜脂质流动性降低, 通透性增高。膜通透性增高可以引起钙超载; 线粒体膜通透性增高引起线粒体肿胀, 细胞能量代谢障碍, 加重细胞损伤; 溶酶体膜受损, 可以使大量溶酶体外漏, 加重细胞损伤。有研究将大鼠心肌线粒体分离后进行 20min 缺氧然后再复氧, 实验发现相对于对照, 二氮嗪预处理可以明显减少线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 保持线粒体膜的完整性。  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通道开放剂可以保

护线粒体呼吸链,保持ATP产量稳定,防止细胞色素C从线粒体释放。这些作用可被5-HD阻断。该实验还发现自由基清除系统超氧化物歧化酶、过氧化氢酶,可以模拟二氮嗪的保护作用,减少细胞色素C的释放,该作用也可以被5-HD拮抗。实验认为,mitoK<sub>ATP</sub>通道在抗自由基方面可能有一个独立的信号传导途径<sup>[21]</sup>。杨睿瑶<sup>[22]</sup>探讨了IPC对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用以及mitoK<sub>ATP</sub>在IPC的效应中的作用。其建立大鼠在体IPC和缺血/再灌注模型,设立对照组(假手术组)、缺血/再灌注组、IPC+缺血/再灌注组、二氮嗪+缺血/再灌注组和5-HD+IPC+缺血/再灌注组。结果发现,与对照组相比较,缺血/再灌注组和5-HD+IPC+缺血/再灌注组心肌细胞中超氧化物歧化酶活性、丙二醛含量和髓过氧化物酶活性均有统计学差异,而IPC+缺血/再灌注组和二氮嗪+缺血/再灌注组无统计学差异;与缺血/再灌注组比较,IPC+缺血/再灌注组及二氮嗪+缺血/再灌注组以上指标差异均有统计学意义,而5-HD+IPC+缺血/再灌注组的各项指标差异均无统计学意义,提示IPC可明显减轻大鼠的缺血/再灌注损伤,mitoK<sub>ATP</sub>通道开放参与了IPC对心肌缺血/再灌注的保护作用。

**5.3 mitoK<sub>ATP</sub>与心肌凋亡** 凋亡是一种由基因控制的细胞自主性死亡方式。近年发现凋亡在缺血性心脏病、缺血/再灌注损伤、心力衰竭等疾病的病理生理过程中起着重要作用。近年研究显示,IPC也可抑制缺血/再灌注时的细胞凋亡,IPC对缺血/再灌注损伤的保护作用与其减少细胞凋亡有关。此外,还发现IPC可影响凋亡相关基因的表达<sup>[23]</sup>。在细胞凋亡中,线粒体起着主开关作用。缺血/再灌注时线粒体膜电位差丢失是导致细胞凋亡的重要原因<sup>[24]</sup>。Ichinose等<sup>[25]</sup>通过体外培养乳鼠心肌细胞发现,mitoK<sub>ATP</sub>通道开放后可以显著降低氧应激诱发的心肌细胞凋亡的发生率,培养的乳鼠心肌细胞经mitoK<sub>ATP</sub>通道开放剂二氮嗪干预后,氧化应激诱发的心肌细胞凋亡明显减少,线粒体膜电位差丢失减小。另有实验表明,相对于对照,二氮嗪可以降低由H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的体外培养的心肌细胞凋亡。二氮嗪可以抑制细胞色素C从线粒体释放。细胞色素C从线粒体释放是细胞凋亡的关键步骤。mitoK<sub>ATP</sub>通道开放剂还可以抑制caspase23的活化,从而达到抗凋亡的目的。二氮嗪可以保持线粒体膜电位差。线粒体膜电位差的降低可以引起线粒体膜通透性转换孔道的开放,引起线粒体内细胞色素C释放,从

而产生级联反应,导致细胞凋亡<sup>[26]</sup>。mitoK<sub>ATP</sub>通道可通过影响一些凋亡调节机制达到抗凋亡的目的。McCully等<sup>[27]</sup>在对猪体外循环时给予含二氮嗪的停跳液,发现相对于普通停跳液,二氮嗪组可以明显降低心肌的凋亡指数,降低caspase23及bax蛋白水平。而bax为一种促凋亡蛋白,二氮嗪通过降低bax来达到抗凋亡的目的。

**5.4 mitoK<sub>ATP</sub>与心室重构** 研究表明mitoK<sub>ATP</sub>通道开放剂可以减轻缺血心肌的梗死面积,提高心肌收缩力等心肌保护作用。最近有实验表明mitoK<sub>ATP</sub>通道开放剂可以减轻心室重构。Dairaku等<sup>[28]</sup>通过结扎大鼠在体心脏冠状动脉左前降支30min,再灌注3周,观察二氮嗪对大鼠心肌梗死面积,左室压力,左室容量指数(左室容量/体重)等指标的影响。结果表明,二氮嗪明显减小心肌梗死面积,左室容量指数-左室压力曲线左移,并以左室压力为20mmHg时的左室容量指数评估心室重构的指标。实验证明二氮嗪预处理和缺血预处理都可以减轻心室重构。该实验还表明,心肌梗死面积和心室重构呈线性相关。Xia等<sup>[29]</sup>观察到鼠心室肌细胞培养中苯福林可诱导其心肌细胞肥大,面积增大40%,3H-亮氨酸摄入率增加37%,而二氮嗪几乎完全抑制这些影响,同时5-HD又可减弱二氮嗪这些作用,实验表明,mitoK<sub>ATP</sub>通道的开放将心肌细胞肥大过程最小化。以上均说明mitoK<sub>ATP</sub>通道在抗心室重构和抗心肌肥大方面扮演了重要作用,但其具体机制及信号转导尚待进一步研究。

## 6 说明与展望

动物实验表明,体外循环前给予二氮嗪预处理,开放mitoK<sub>ATP</sub>通道可以达到保护心、脑等重要脏器的作用,减少心肌细胞凋亡。临床试验表明,在冠状动脉旁路移植术时给予含二氮嗪停跳液组的患者术后肌酸激酶同工酶低于对照组,说明开放mitoK<sub>ATP</sub>通道在人体也可以达到心肌保护的目<sup>[30]</sup>。目前有关mitoK<sub>ATP</sub>与细胞功能相关的文章都是假定在高度选择性mitoK<sub>ATP</sub>通道阻滞剂的基础上,是间接实验的结果。随着mitoK<sub>ATP</sub>通道在预适应中研究的深入,其对心肌的保护作用以及相关的信号通道及调控机制必将逐渐揭晓。

### 参考文献

- [1] Ahmad N, Wang Y, Haider KH, et al. Cardiac protection by mitoK<sub>ATP</sub> channels is dependent on Akt

- translocation from cytosol to mitochondria during late preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290; H2402-H2408.
- [2] Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T, et al. ATP-sensitive  $K^+$  channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*, 1998, 274; C25-C37.
- [3] Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev*, 1997, 77; 1165-1232.
- [4] Isomoto SC, Kondo M, Yamada S, et al. A novel sulfonylurea receptor forms with BIR( $K_{ir}$ 6.2) a smooth muscle type ATP-sensitive  $K^+$  channel. *J Biol Chem*, 1996, 271; 24321-24324.
- [5] Suzuki M, Kotake K, Fujikura K, et al.  $Kit6.1$ ; a possible subunit of ATP-sensitive  $K^+$  channels in mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 241; 693-697.
- [6] Szewczyk A, Wojci KG, Lobanov NA, et al. The mitochondrial sulfonylurea receptor; identification and characterization. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 230; 611-615.
- [7] Liu Y, Ren G, O'Rourke B, et al. Pharmacological comparison of native mitochondrial  $K_{ATP}$  channels with molecularly defined surface  $K_{ATP}$  channels. *Mol Pharmacol*, 2001, 59; 225-230.
- [8] Seharaseyon J, Ohler A, Sasaki N, et al. Molecular composition of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels probed by viral Kir gene transfer. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32; 1923-1930.
- [9] Pu JL, Ye B, Kroboth SL, et al. Cardiac sulfonylurea receptor short form-based channels confer a glibenclamide-insensitive  $K_{ATP}$  activity. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44; 188-200.
- [10] Garlid KD, Paucek P, Yarov YV, et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K channels; possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res*, 1997, 81; 1072-1082.
- [11] Sato T, Sasaki N, Seharaseyon J, et al. Selective pharmacological agents implicate mitochondrial but not sarcolemmal  $K_{ATP}$  channels in ischemic cardioprotection. *Circulation*, 2000, 101; 2418-2423.
- [12] Miura T, Liu Y, Kita H, et al. Roles of mitochondrial ATP-sensitive K channels and PKC in anti-infarct tolerance afforded by adenosine A1 receptor activation. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35; 238-245.
- [13] Kita H, Miura T, Genda S, et al. Infarct size limitation by bradykinin receptor activation is mediated by the mitochondrial but not by the sarcolemmal  $K_{ATP}$  channel. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2000, 14; 497-502.
- [14] Nakai Y, Horimoto H, Mieno S, et al. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel plays a dominant role in ischemic preconditioning of rabbit heart. *Eur Surg Res*, 2001, 33; 57-63.
- [15] Fryer RM, Hsu AK, Nagase H, et al. Opioid-induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias; mitochondrial versus sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 294; 451-457.
- [16] Peart J, Headrick JP. Adenosine-mediated early preconditioning in mouse; protective signaling and concentration dependent effects. *Cardiovasc Res*, 2003, 58; 589-601.
- [17] Miura T, Liu Y, Goto M, et al. Mitochondrial ATP-sensitive  $K^+$  channels play a role in cardioprotection by  $Na^+$ - $H^+$  exchange inhibition against ischemia / reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37; 957-963.
- [18] Crestanello JA, Doliba NM, Babsky AM, et al. Opening of potassium channels protects mitochondrial function from calcium overload. *J Surg Res*, 2000, 94; 116-123.
- [19] 束斌, 闵苏, 龙村. 缺血预处理对幼兔心肌保护作用及其机制探讨. *中华麻醉学杂志*, 2001, 21; 345-348.
- [20] Rajesh KG, Sasaguri S, Suzuki R, et al. Ischemic preconditioning prevents reperfusion heart injury in cardiac hypertrophy by activation of mitochondrial  $K_{ATP}$  channels. *Int J Cardiol*, 2004, 96; 41-49.
- [21] Ozcan C, Bienengraeber M, Petras P, et al. Potassium channel openers protect cardiac mitochondria by attenuating oxidant stress at reoxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282; H531-H539.
- [22] 杨睿瑶. 线粒体 ATP 敏感性钾通道在缺血预适应中对心肌缺血-再灌注损伤的保护效应. *四川医学*, 2008, 29; 646-648.
- [23] 孙忠东, 池一凡, 杨铁南, 等. 心肌缺血预处理对未成熟心肌细胞凋亡的影响. *中国体外循环杂志*, 2004, 2; 25-27.
- [24] 田首元, 刘保江. 线粒体介导细胞凋亡和心肌保护新途径. *国外医学麻醉学与复苏分册*, 2005, 26; 377-380.
- [25] Ichinose M, Yonemochi H, Sato T, et al. Diazoxide triggers cardioprotection against apoptosis induced by oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284; H2235-H2241.

- 307.
- [11] Shao Q, Ren B, Saini HK, et al. Sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  transport and gene expression in congestive heart failure are modified by imidapril treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288; H1674-H1682.
- [12] Zhou BQ, Hu SJ, Wang GB. The analysis of ultrastructure and gene expression of sarco/endoplasmic reticulum calcium handling proteins in alloxan-induced diabetic rat myocardium. *Acta Cardiol*, 2006, 61; 21-27.
- [13] Li J, Bigelow DJ, Squier TC. Conformational changes within the cytosolic portion of phospholamban upon release of  $Ca^{2+}$ -ATPase inhibition. *Biophys J*, 2004, 43; 3870-3879.
- [14] Reiken S, Gabuajakova M, Guatimosim S, et al. Protein kinase a phosphorylation of the cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) in normal and failing hearts. *J Biol Chem*, 2003, 278; 444-453.
- [15] Mackiewicz U, Lewartowski B. Temperature dependent contribution of  $Ca^{2+}$  transporters to relaxation in cardiac myocytes; important role of sarcolemmal  $Ca^{2+}$ -ATPase. *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57; 3-15.
- [16] Hoshijima M. Gene therapy targeted at calcium handling as an approach to the treatment of heart failure. *Pharmacol Ther*, 2005, 105; 211-228.
- [17] 孙益兰, 胡申江, 王利宏, 等. 急性心肌梗死大鼠钙调蛋白的改变及卡维地洛的干预作用. *中国病理生理杂志*, 2005, 21; 1085-1089.
- [18] 惠海鹏, 李小鹰. 肌浆网  $Ca^{2+}$ -ATPase 和受磷蛋白基因转导治疗心力衰竭的研究现状. *中华老年心脑血管病杂志*, 2004, 6; 276-277.

(上接第 471 页)

- [26] Akao M, Ohler A, O'Rourke B, et al. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels inhibit apoptosis induced by oxidative stress in cardiac cells. *Circ Res*, 2001, 88; 1267-1275.
- [27] McCully JD, Wakiyama H, Cowan DB, et al. Diazoxide amelioration of myocardial injury and mitochondrial damage during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74; 2138-2145.
- [28] Dairaku Y, Miura T, Harada N, et al. Effect of ischemic preconditioning and mitochondrial  $K_{ATP}$  channel openers on chronic left ventricular remodeling in the ischemic-reperfused rat heart. *Circ J*, 2002, 66; 411-415.
- [29] Xia Y, Rajapurohitam V, Cook MA, et al. Inhibition of phenylephrine induced hypertrophy in rat neonatal cardiomyocytes by the mitochondrial  $K_{ATP}$  channel opener diazoxide. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38; 237-239.
- [30] Wang X, Wei M, Kuukasjarvi P, et al. Novel pharmacological preconditioning with diazoxide attenuates myocardial stunning in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003, 24; 967-973.

(上接第 473 页)

- [12] 黄文, 朱佩芳, 王正国, 等. 老年人载脂蛋白 E 基因型与认知功能关系的研究. *中国行为医学科学*, 2002, 11; 614-617.
- [13] Linstedt U, Meyer O, Kropp P, et al. Serum concentration of S2100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *J Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46; 384-389.
- [14] Arrowsmith JE, Grocott HP, Newman MF, et al. Neurologic risk assessment, monitoring and outcome in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999, 13; 736-743.
- [15] 李洪, 赵宝龙, 吴敏仙, 等. 焦虑、抑郁状态与老年患者术后认知功能障碍相关性的研究. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2007, 28; 389-392.
- [16] Wang Y, Sands LP, Vaurio L, et al. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2007, 15; 50-59.
- [17] Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999, 13(Suppl 1); 12-17.
- [18] De Vroeghe R, Van Oeveren W, Van Klarenbosch J, et al. The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *J Anesth Analg*, 2004, 98; 1586-1594.
- [19] 丁冬. 老年人术后认知功能障碍的研究与防治. *实用医学杂志*, 2007, 23; 2616-2618.