

mitoK_{ATP}通道在瑞舒伐他汀联合缺血后处理减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用

郑小芳, 吴黎明, 陈良龙

(福建医科大学附属协和医院心血管内科, 福建省福州市 350001)

[关键词] mitoK_{ATP}通道; 缺血再灌注损伤; 2型糖尿病; 瑞舒伐他汀; 缺血后处理

[摘要] **目的** 观察瑞舒伐他汀后处理联合缺血后处理是否能减轻2型糖尿病大鼠缺血再灌注损伤并探讨其相应机制。**方法** 建立2型糖尿病大鼠模型,并随机分成7组(每组9只):假手术组、缺血再灌注损伤组(IRI组)、瑞舒伐他汀后处理+缺血后处理组(RPO+IPO组)、瑞舒伐他汀后处理+缺血后处理组+5-羟基喹啉酸盐组(5-HD组)、瑞舒伐他汀后处理+缺血后处理组+二氮嗪组(二氮嗪组)、瑞舒伐他汀后处理+缺血后处理组+HMR-1098组(HMR-1098组)、瑞舒伐他汀后处理+缺血后处理组+克罗卡林组(克罗卡林组)。进行45 min缺血和120 min再灌注,观察心肌梗死区面积及心肌细胞线粒体超微结构和血清心肌肌钙蛋白T水平。**结果** RPO+IPO组、二氮嗪组、HMR-1098组和克罗卡林组心肌梗死面积较IRI组明显减小($P < 0.05$),5-HD组心肌梗死面积明显大于RPO+IPO组、二氮嗪组、HMR-1098组及克罗卡林组($P < 0.05$)。IRI组和5-HD组心肌细胞线粒体超微结构损伤重,RPO+IPO组、二氮嗪组、HMR-1098组及克罗卡林组心肌细胞线粒体超微结构基本完整。RPO+IPO组、二氮嗪组、HMR-1098组及克罗卡林组血清心肌肌钙蛋白T水平较IRI组明显减少($P < 0.05$),5-HD组血清心肌肌钙蛋白T水平与IRI组无明显差异,但明显高于RPO+IPO组、二氮嗪组、HMR-1098组及克罗卡林组($P < 0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀后处理联合缺血后处理可明显减轻2型糖尿病大鼠缺血再灌注损伤,mitoK_{ATP}通道开放在此作用中起主导地位。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Role of mitoK_{ATP} Channel in the Combination of Rosuvastatin and Ischemic Postcondition on Myocardium Against T2DM Rats Ischemia-Reperfusion Injury

ZHENG Xiao-Fang, WU Li-Ming, and CHEN Liang-Long

(Cardiovascular Department of the Union Hospital, Fujian Medical University, FuZhou, Fujian 350001, China)

[KEY WORDS] mitoK_{ATP} Channel; Schemia/Reperfusion Injury; Type 2 Diabetes Mellitus; Rosuvastatin; Ischemic Postconditioning

[ABSTRACT] **Aim** To observe whether rosuvastatin postconditioning (RPO) and ischemic postconditioning (IPO) could attenuate ischemia-reperfusion injury (IRI) in T2DM rats, and to investigate the potential cardioprotective mechanisms involved. **Methods** Induced by streptozotocin plus nicotinamide, a T2DM rat model was successfully created in 54 healthy Wistar male rats, which were randomly allocated into seven groups ($n = 9$): Sham group, IRI group, RPO + IPO group, 5-HD group, diazoxide group, HMR-1098 group, and Cromakalim group. Infarct size, ultrastructure, serum cTnT were determined at the end of ischemia-reperfusion, which underwent 45 min ischemia and 120 min reperfusion.

Results Compared with IRI group, the myocardial infarct size significantly decreased in RPO + IPO group and diazoxide group, HMR-1098 group, Cromakalim group ($P < 0.05$). The myocardial infarct size in 5-HD group significantly increased than that in RPO group and diazoxide group, HMR-1098 group, and Cromakalim group ($P < 0.05$). TEM revealed that the myocardial cell mitochondria ultrastructural damages were serious in IRI group and 5-HD group. In RPO + IPO group, diazoxide group, HMR-1098 group and Cromakalim group, the structure of most mitochondria maintained as originally on the whole. As compared with IRI group, the level of cTnT in RPO + IPO group and diazoxide group, HMR-

[收稿日期] 2011-06-02

[作者简介] 郑小芳, 硕士研究生, 研究方向为冠心病、心肌缺血再灌注损伤。吴黎明, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心脏电生理和冠心病、心肌缺血再灌注损伤。陈良龙, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为介入心脏病学、心血管超声医学、冠心病及先天性心脏病。

1098 group, Cromakalim group was significantly reduced ($P < 0.05$). The level of cTnT in 5-HD group was significantly increased than that in RPO + IPO group and diazoxide group, HMR-1098 group, Cromakalim group ($P < 0.05$). **Conclusions** RPO + IPO could significantly attenuate IRI in vivo T2DM rats. $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channel but not $\text{sarcK}_{\text{ATP}}$ channel plays the major role in the protection effects of rosuvastatin postconditioning.

溶栓和血管成形术是使缺血心肌恢复灌注的主要方法,但严重的再灌注损伤甚至可以取消迅速复灌产生的所有成效,如何减轻缺血心肌再灌注损伤(IRI)成为近年的研究热点。缺血预处理(IPC)及药物预处理(PPC)可明显减轻再灌注损伤,但 IPC、PPC 需反复进行短暂缺血再灌注(I/R),其操作难度高和 risk 大,使其临床应用受限。而缺血后处理(IPO)与药物后处理(PPO)分别是在缺血后持续再灌注前给予多次反复短暂 I/R 和对再灌注前心肌使用模拟内源性保护机制的药物而发挥后处理的保护作用,较之 IPC,在实施上具有更好的可控性和可预测性,是当前减轻心肌细胞 IRI 的有效方法,具有良好的临床应用前景。在广泛应用他汀类治疗冠心病患者的基础上,临床已将他汀类后处理应用于心肌保护以减轻冠状动脉介入术后 IRI,以他汀预处理为代表的 PPC 心肌保护作用由一系列复杂机制共同参与,其中 PI3K/AKT/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号通路及线粒体 ATP 敏感性钾通道($\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 通道)的作用引人注目^[1-7]。令人不解的是,动物实验发现急性和慢性血糖升高可使 IPC、PPC、IPO、PPO 的保护作用消失,推测可能与患者心肌细胞内的线粒体膜、细胞膜和肌质网的功能明显失调,尤其是冠状动脉 K_{ATP} 通道对激动剂的反应性受损紧密相关^[8]。研究显示,辛伐他汀预处理联合 IPC 干预能使糖尿病心肌重新获得保护^[9];而我们实验室的研究也显示瑞舒伐他汀后处理联合 IPO 可能通过激活 PI3K/AKT/eNOS 信号通路减轻在体 2 型糖尿病(T2DM)大鼠心肌 IRI^[10]。因此,本研究通过观察瑞舒伐他汀后处理联合缺血后处理对在体 T2DM 大鼠心肌 IRI 的保护作用进一步证实瑞舒伐他汀后处理联合 IPO 明显减轻在体 T2DM 大鼠 IRI 以及此作用为 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 通道开放还是 $\text{sarcK}_{\text{ATP}}$ 通道开放起主导地位。

1 材料和方法

1.1 实验动物及主要试剂、仪器

雄性清洁级 Wistar 大鼠,体重 200 ± 10 g(上海斯莱克实验动物公司,许可证号 2007000510484)。链脲佐菌素(STZ)、尼克酰胺、伊文思蓝、氯化三苯基四氮唑(TTC)、5-羟基喹啉酸盐(5-HD)、二氮嗪、克

罗卡林、格列本脲及尼可地尔(美国 Sigma 公司),HMR-1098(德国 Sanofi Aventis 公司赠送),瑞舒伐他汀原粉(武汉南充科技发展有限公司),ELISA-Troponin T 试剂盒(Boehringer Mannheim 公司),TKR-200C 小动物呼吸机(江西特力麻醉呼吸设备公司),ptium Xceed 血糖/血酮仪(美国雅培公司),透射电子显微镜(Philips EM208 型),酶标分析仪(美国帕乐 450)。

1.2 T2DM 大鼠模型及心肌 IRI 模型的建立

参考文献[11,12]方法建立 T2DM 大鼠模型,将尼克酰胺溶解于注射用生理盐水中,大鼠用 10% 水合氯醛 0.3 mL/kg 麻醉后,腹腔注射尼克酰胺溶液(230 mg/kg),15 min 后尾静脉注射 STZ 溶液(65 mg/kg)。分别于术后 4、6 及 8 周尾静脉采血,血糖波动于 $8 \sim 12 \text{ mmol/L}$,体重无明显减轻,提示 T2DM 大鼠建模成功^[10]。

10% 水合氯醛麻醉后,行气管插管,呼吸机辅助呼吸,于胸骨左缘第 4 肋间暴露心脏,在左心耳下方 $2 \sim 3 \text{ mm}$ 的左冠状动脉左前降支(LAD)处进针,8-0 丝线穿过,将一内径 1.5 mm 的乳胶管置于结扎线与冠状动脉之间。拉紧结扎线时乳胶管压迫冠状动脉,肉眼可见心肌颜色由鲜红变为暗红,心电图表现为 II 导联 ST 段抬高和(或)T 波高耸或者倒置呈弓背向上单向曲线为心肌缺血标志,45 min 后放松结扎线,冠状动脉再通,肉眼可见心肌颜色由暗红复变鲜红,心电图表现为抬高的 ST 段下降 50% 以上或高耸的 T 波下降为再灌注成功标志^[13]。

1.3 实验分组

筛选成模 T2DM 大鼠共 63 只,随机分为 7 组,每组 9 只;假手术组只穿线不结扎左前降支;IRI 组结扎左前降支 45 min,松开结扎线,恢复灌注 120 min;瑞舒伐他汀后处理 + 缺血后处理组(RPO + IPO 组)再灌注前 3 min 颈外静脉注入瑞舒伐他汀 10 mg/kg ^[14],后松开结扎线使冠状动脉再通 10 s,然后再结扎 10 s,如此重复 3 次(再通 10 s,结扎 10 s),最后恢复灌注 120 min;瑞舒伐他汀后处理 + 缺血后处理 + 5-HD 组(5-HD 组)再灌注前 10 min 经颈外静脉注入 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ 特异性阻滞剂 5-HD 10 mg/kg ^[15],再灌注前 3 min 颈外静脉注入瑞舒伐他汀 10 mg/kg ,其余处理同上一分组;瑞舒伐他汀后处理 + 缺血后处理 +

二氮嗪组(二氮嗪组)再灌注前 10 min 经颈外静脉注入 mitoK_{ATP} 特异性开放剂二氮嗪 12.5 mg/kg, 其余处理同上一分组; 瑞舒伐他汀后处理 + 缺血后处理 + HMR-1098 组(HMR-1098 组)再灌注前 10 min 经颈外静脉注入 sarcK_{ATP} 特异性阻滞剂 HMR-1098 5 mg/kg^[15], 其余处理同上一分组; 瑞舒伐他汀后处理 + 缺血后处理 + 克罗卡林组再灌注前 10 min 经颈外静脉注入 sarcK_{ATP} 特异性开放剂克罗卡林 56 μg/kg^[16], 其余处理同上一分组。

1.4 心肌缺血及梗死面积测定

各组随机抽 6 只大鼠于再灌注 120 min 后, 结扎 LAD, 经颈外静脉注射 0.1% 伊文思蓝及 10% KCl 处死大鼠, 速取心脏, 除心尖端外心脏平行房室沟, 切成 1~2 mm 切片 4 块, 用于心肌梗死面积测定。使用 Image J 软件计算缺血面积(AAR/LV, 总梗塞区面积占总危险区面积的百分比)以及梗死面积(IRR/AAR, 以危险区面积占左心室面积的百分比)。

1.5 心肌组织电子显微镜检查

各组随机抽 3 只于再灌注 120 min 结束后, 分别取缺血中心区组织约 1 mm³; 电子显微镜摄片并观察心肌超微结构。

1.6 血清心肌肌钙蛋白 T 测定

参考文献[17]进行。于再灌注 120 min 末, 颈总动脉采血 4~6 mL, 用于血清心肌肌钙蛋白 T(cTnT)测定。采用 ELISA-TroPonin T 试剂盒于酶标分析仪在 405 nm 波长下测定吸光值(A), 计算 cTnT 水平。

1.7 统计学方法

计量统计指标进行正态性及方差齐性检验, 正态分布的各统计指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 *t* 检验, 多组均数间比较采用单因素方差分析(对方差分析结果显示有统计学意义的指标, 再用 SNK-*q* 法进行多个样本均数间的两两比较), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌梗死面积

假手术组心肌无缺血, 其余各组心肌缺血范围明显大于假手术组($P < 0.05$), 且这些组间无明显差异。假手术组未见心肌梗死区, 其余各组心肌梗死范围明显大于假手术组($P < 0.05$); 与 IRI 组比较, RPO + IPO 组、二氮嗪组、HMR-1098 组及克罗卡林组心肌梗死面积明显减小($P < 0.05$); 5-HD 组心肌梗死面积与 IRI 组无明显差异, 但明显高于 RPO + IPO 组、二氮嗪组、HMR-1098 组及克罗卡林

组($P < 0.05$; 表 1 和图 1)。

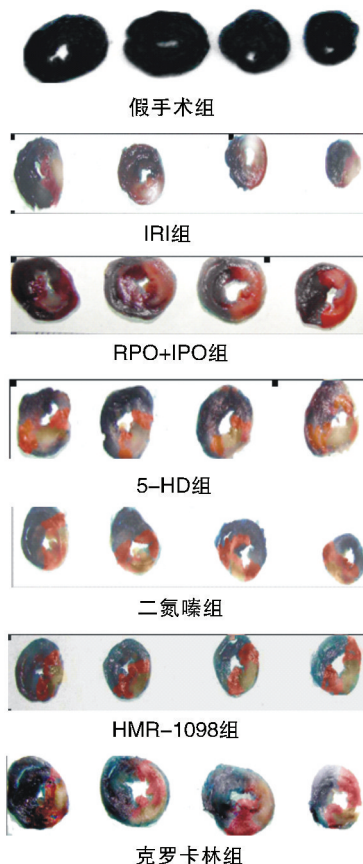


图 1. 心肌 TTC 染色 从上至下为心底依次向心尖; 蓝色为非缺血区, 灰白色为梗死区, 红色为缺血但非梗死区。

Figure 1. TTC staining for myocardial infarct size

表 1. 心肌梗死区面积及缺血区面积($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1. Myocardial infarction area and ischemic area

分 组	IRR/AAR	AAR/LV
假手术组	0	0
IRI 组	56.60% ± 10.38% ^a	49.09% ± 7.16% ^a
RPO + IPO 组	26.63% ± 2.00% ^{abc}	46.91% ± 2.96% ^a
5-HD 组	53.97% ± 7.57% ^a	47.53% ± 6.44% ^a
二氮嗪组	23.62% ± 2.05% ^{abc}	44.11% ± 3.42% ^a
HMR-1098 组	27.92% ± 1.88% ^{abc}	45.37% ± 3.00% ^a
克罗卡林组	26.41% ± 2.43% ^{abc}	46.48% ± 3.44% ^a

a 为 $P < 0.05$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 IRI 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 5-HD 组比较。

2.2 心肌细胞线粒体超微结构变化

假手术组大鼠心肌细胞大部分线粒体结构正常, 线粒体数目多而密集, 结构完整, 嵴突长而丰富, 内清晰可见, 较规则、致密; IRI 组和 5-HD 组心肌细胞大部分线粒体基质呈斑点状或空泡状, 嵴突排列紊乱, 可见嵴断裂、变短、稀疏、消失, 少数线粒体膜破裂; RPO + IPO 组、二氮嗪组、HMR-1098 组及克罗

卡林组心肌细胞大部分线粒体总体结构基本完整, 偶见基质颗粒丧失, 少数线粒体基质电子密度稍降

低, 可见嵴突变短、数目减少, 但嵴断裂较少见, 线粒体膜完整(图 2)。

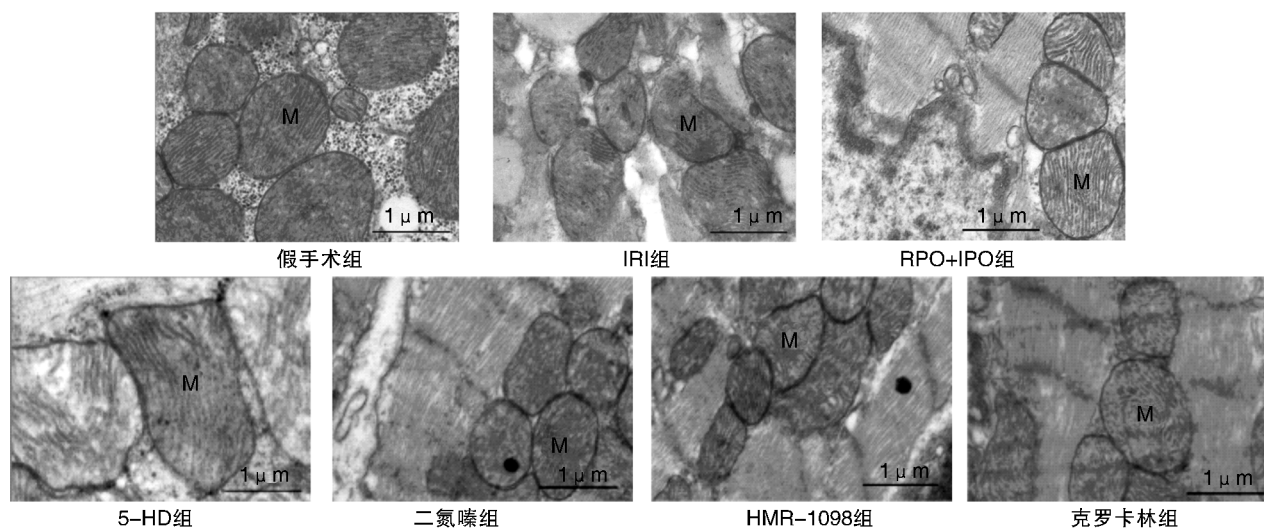


图 2. T2DM 大鼠心肌细胞超微结构 标尺 1 μm; M 为线粒体。
 Figure 2. The myocardial ultrastructure of T2DM rats

2.3 血清 cTnT 水平

与假手术组比较, 其余各组血清 cTnT 水平明显升高 ($P < 0.05$); 与 IRI 组比较, RPO + IPO 组、二氮嗪组、HMR-1098 组及克罗卡林组血清 cTnT 水平明显减少 ($P < 0.05$); 5-HD 组血清 cTnT 水平与 IRI 组无明显差异, 且明显高于 RPO + IPO 组、二氮嗪组、HMR-1098 组及克罗卡林组 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 血清 cTnT 水平 ($\bar{x} \pm s$, μg/L, $n = 6$)

Table 2. The levels of serum cTnT

分组	cTnT
假手术组	0.081 ± 0.013
IRI 组	1.187 ± 0.254 ^a
RPO + IPO 组	0.315 ± 0.027 ^{abc}
5-HD 组	1.152 ± 0.146 ^a
二氮嗪组	0.305 ± 0.034 ^{abc}
HMR-1098 组	0.334 ± 0.031 ^{abc}
克罗卡林组	0.337 ± 0.039 ^{abc}

a 为 $P < 0.05$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 IRI 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 5-HD 组比较。

3 讨论

3.1 mitoK_{ATP} 通道在预处理/后处理减轻心肌 IRI 过程中起重要作用

研究表明, sarcK_{ATP} 通道开放可能不是 IPC 的心肌保护机制^[18], 而 mitoK_{ATP} 通道在 IPC 的心肌保护中起重要作用^[16]。研究证明, 不但在 IPC, 而且在 IPO 过程中, 线粒体体积及复合体 II 活性稳定均与

mitoK_{ATP} 通道有关^[19]。Mykytenko 等^[2] 研究发现, 5-HD 几乎完全取消了 IPO 减轻 IRI 的作用, HMR-1098 对 IPO 的心肌保护作用无明显影响, 推测 IPO 减轻 I/R 时心肌梗死面积的保护作用与开放 mitoK_{ATP} 通道相关, 而与 sarcK_{ATP} 通道无明显相关性。

3.2 mitoK_{ATP} 通道在他汀类药物预处理/后处理减轻 IRI 过程中起重要作用

现已明了 mitoK_{ATP} 通道而非 sarcK_{ATP} 通道开放在 IPC、IPO 减轻 IRI 中起重要作用, 其已成为减轻心肌 IRI 的重要环节^[1-5]。其中对 mitoK_{ATP} 通道在他汀类药物预处理/后处理中的作用尤为引起学者们的关注。他汀类为羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 具有改善内皮功能、抗炎、稳定斑块、模拟缺血预处理等作用^[20]。Zhao 等^[6] 报道辛伐他汀预处理对 I/R 心肌的保护作用也是通过开放 mitoK_{ATP} 通道实现的。近来大量的动物实验表明 I/R 前短期应用他汀类可显示明显的心肌保护作用^[21,22]。Mykytenko 等^[2] 研究则进一步表明, IPO 缩小心肌梗死面积的作用与 mitoK_{ATP} 通道开放有关; 还有研究发现他汀类可恢复缺血预处理对糖尿病大鼠的心肌保护作用^[10]。

本研究以心肌梗死面积作为 IRI 的主要指标, 以血清 cTnT 水平和心肌超微结构电镜观察作为心肌组织 IRI 程度的定性指标, 结果发现, RPO + IPO 可使在体大鼠心肌梗死范围和 cTnT 水平较 IRI 组明显下降, 线粒体损伤明显减轻, 这种保护效应与本实验室

晚近的报道相一致,即联合后处理能明显减轻糖尿病大鼠心肌 IRI^[10]。二氮嗪组与 RPO + IPO 组比较,心肌梗死面积无明显差异,心肌线粒体超微结构损伤明显减轻,二氮嗪后处理组线粒体结构完整,水肿不明显。而 5-HD 组心肌损伤较联合后处理组更为严重,表现为心肌酶学升高更为明显,与 IRI 组无显著性差异;电镜下心肌超微结构线粒体水肿严重,膜成空泡状改变,提示 RPO + IPO 并辅以 mitoK_{ATP} 通道特异性开放剂,明显减轻糖尿病大鼠心肌 IRI 时心肌超微结构的损害效应与 RPO + IPO 相似。尽管以 RPO + IPO,但几乎同时以 mitoK_{ATP} 通道特异性阻滞剂 5-HD 以阻滞 mitoK_{ATP} 通道,则极大地降低了 RPO + IPO 对危险区心肌及心肌超微结构的有益保护作用。在 RPO + IPO 前予灌注 sarcK_{ATP} 特异性阻滞剂 HMR-1098 或 sarcK_{ATP} 特异性开放剂克罗卡林,虽然再灌注期心肌梗死面积及心肌超微结构改变、线粒体损伤均较 IRI 组明显改善,但与 RPO 组相比却无明显差别,提示 sarcK_{ATP} 通道开放与否对 RPO + IPO 的心肌 IRI 保护作用无明显影响,换言之,sarcK_{ATP} 通道开放在 RPO + IPO 后中几乎不起作用。

因此我们认为,瑞舒伐他汀后处理联合缺血后处理可明显减轻在体 T2DM 大鼠 IRI 损伤。mitoK_{ATP} 通道开放可能在此作用中起主导地位。在此基础上加用 K_{ATP} 通道特异性开放剂减轻在体 T2DM 大鼠 IRI 损伤效应可能并不叠加。当然,本研究仍然存在着一些问题,比如仅选择瑞舒伐他汀作为干预药物,其他类型他汀或其他药物是否具有相同的作用尚需研究,另外,用多种指标检测干预药物对 K_{ATP} 通道的影响,结论将更具说服力。

[参考文献]

[1] Wu YN, Yu H, Zhu XH, et al. Noninvasive delayed limb ischemic preconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by a mitochondrial K (ATP) channel-dependent mechanism [J]. *Physiol Res*, 2011, 60 (2): 271-279.

[2] Mykutenko J, Reeves JG, Kin H, et al. Persistent beneficial effect of postconditioning against infarct size: role of mitochondrial K (ATP) channels during reperfusion[J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103 (5): 472-484.

[3] Alizadeh AM, Faghihi M, Sadeghipour HR, et al. Oxytocin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury via pathway involving mitochondrial ATP dependent potassium channel [J]. *Peptides*, 2010, 31 (7): 1 341-345.

[4] Lu J, Zang WJ, Yu XJ, et al. Effects of postconditioning of adenosine and acetylcholine on the ischemic isolated rat ventricular myocytes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 549 (1-3): 133-139.

[5] Efthymiou CA, Mocanu MM, Yellon DM. Atorvastatin and myocardial reperfusion injury: new pleiotropic effect implicating multiple pro-

survival signaling[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 45: 247-252.

[6] Zhao JL, Yang YJ, Cui CJ, et al. Pretreatment with simvastatin reduces myocardial no-reflow by opening mitochondrial K(ATP) channel[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 149 (3): 243-249.

[7] Jones SP, Bolli R. The Ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40: 16-23.

[8] Miura H, Breu M, Gutterman DD. Diabetes mellitus impairs ATP-sensitive potassium channel function of human coronary arterioles [J]. *Circulation*, 1997, 96: 1-17.

[9] Gu WD, Kehl F, Krolikowski JG, et al. Simvastatin restores ischemic preconditioning in the presence of hyperglycemia through a nitric oxide-mediated mechanism[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108 (4): 634-642.

[10] 蔡炜, 吴黎明, 陈良龙, 等. 瑞舒伐他汀后处理联合缺血后处理减轻 2 型糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38 (9): 814-818.

[11] Masiello P, Breca C, Gross R, et al. Experimental NDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide[J]. *Diabetes*, 1998, 47: 224-229.

[12] Kuntz E, Pinget M, Dange C. Effects of cholecystokinin octapeptide on the exocrine pancreas in a new rat model of type 2 diabetes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 448 (2-3): 253-261.

[13] 杨简, 杨俊, 丁家望, 等. Toll 样受体 4 在大鼠心肌缺血再灌注损伤中表达的实验研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36: 57-61.

[14] Naito Y, Katada K, Takagi T, et al. Rosuvastatin reduces rat intestinal ischemia-reperfusion injury associated with the preservation of endothelial nitric oxide synthase protein[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12 (13): 2 024-030.

[15] Patel HH, Gross ER, Peart JN, et al. Sarcolemmal K_{ATP} channel triggers delayed ischemic preconditioning in rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288: H 445-447.

[16] Stewart JR, Fajardo LF. Dose response in human and experimental radiation-induced heart disease. Application of nominal standard dose (NSD) concept[J]. *Radiology*, 1971, 99 (2): 403-408.

[17] Yao Z, Gross G. Effects of the K_{ATP} channel opener bimakalim on coronary blood flow, monophasic action potential duration and infarct size in dogs[J]. *Circulation*, 1994, 89: 1 768-775.

[18] Garlid K, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K1 channels: possible mechanism of cardioprotection[J]. *Circ Res*, 1997, 81: 1 072-082.

[19] Wojtovich AP, Williams DM, Karcz MK. A novel mitochondrial K (ATP) channel assay[J]. *Circ Res*, 2010, 106 (7): 1 190-196.

[20] Merla R, Daher IN, Ye Y, et al. Pretreatment with statins may reduce cardiovascular morbidity and mortality after elective surgery and percutaneous coronary intervention: clinical evidence and possible underlying mechanisms[J]. *Am Heart J*, 2007, 154: 391-402.

[21] Scalia R, Gooszen ME, Jones SP, et al. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circulation*, 2001, 103: 2 598-603.

[22] Tiefenbacher CP, Kapitzka J, Dietz V, et al. Reduction of myocardial infarct size by fluvastatin[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285: H 59-64.