

尼可地尔对大鼠低氧性肺高压的影响

俞砚喆, 解卫平*, 左祥荣, 王 婧, 王 虹

(南京医科大学第一附属医院呼吸科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨线粒体 ATP 敏感性钾通道开放剂(mitoK_{ATP}CO)尼可地尔(nicorandil)对大鼠低氧性肺动脉高压的影响。方法:将 40 只大鼠随机分成对照组(C 组)、低氧组(H 组)、低氧+尼可地尔组(N 组)与低氧+尼可地尔+5-羟基癸酸盐组(HD 组),后 3 组置于常压低氧仓内,每周 6 d,每天 8 h,持续 4 周后测定各组大鼠平均肺动脉压(mPAP),右心肥厚指数 RV/(V+S),HE 染色观察肺小动脉血管壁的病理变化并检测增殖相关抗原(PCNA)。结果:慢性缺氧可诱导大鼠 mPAP 及 RV/(LV+S)升高,大鼠肺小血管增厚重构,PCNA 表达增加,尼可地尔可显著抑制上述变化,且该效应可被线粒体 K_{ATP}(mitoK_{ATP})通道特异性阻断剂 5-羟基癸酸盐阻断。结论:尼可地尔通过开放 mitoK_{ATP} 通道降低肺动脉压,拮抗右心肥厚,并抑制肺血管增厚重构,治疗低氧性肺高压。

[关键词] 低氧性肺高压;尼可地尔;mitoK_{ATP} 通道

[中图分类号] R543.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)03-364-05

Effects of nicorandil on hypoxic pulmonary hypertension in rats

YU Yan-zhe, XIE Wei-ping*, ZUO Xiang-rong, WANG Qiang, WANG Hong

(Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of nicorandil, a mitochondria adenosine triphosphate (ATP)-sensitive potassium channel opener (mitoK_{ATP}CO) on the development of hypoxic pulmonary hypertension (HPH) in rats. **Methods:** Forty rats were randomly divided into 4 groups (control group and three hypoxic groups including the simple hypoxic, nicorandil treatment as well as the nicorandil+5-hydroxydecanoate treatment group) with 10 rats each. The latter three hypoxic groups were placed into normobaric hypoxic chamber (8 h/day and 6 days/week). After 4 weeks, the mean pulmonary arterial pressure (mPAP), right ventricle/left ventricle and septum [RV/(LV+S)] were measured and the morphologic changes of small pulmonary artery were detected by microscopes after hematoxylin-eosin staining. Western blot was performed to analyze the protein expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA). **Results:** Hypoxia alone significantly increased the mPAP, RV/(LV+S) as well as the protein expression of PCNA, the morphologic changes also indicated the significant proliferation and remodeling of the small pulmonary artery in the hypoxic group. The treatment with nicorandil significantly antagonized these changes, and the beneficial effects of nicorandil could be blocked by 5-HD. **Conclusion:** Nicorandil can significantly reduce the pulmonary artery pressure, antagonize the right ventricular hypertrophy as well as the proliferation and remodeling of the small pulmonary artery through activating the mitoK_{ATP} channel. It is a promising candidate for the treatment of HPH.

[Key words] hypoxic pulmonary hypertension (HPH); nicorandil; mitoK_{ATP} channel

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(3): 364-368]

低氧性肺高压(hypoxic pulmonary hypertension, HPH)是以血管阻力进行性增加及血管重塑为主要特征的进行性疾病^[1],是多种心肺疾病发展过程中

的共同病理生理环节。其发生机制目前尚未完全阐明。

尼可地尔(nicorandil)是一种具有硝酸盐样效应的烟酰胺类线粒体 ATP 敏感性钾通道开放剂(mitoK_{ATP}CO)。研究表明^[2]尼可地尔可以有效改善野百合碱(MCT)诱导的肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH),但对 HPH 的作用尚不明确。本

[基金项目] 江苏省“六大人才高峰”第五批高层次人才项目(B类)

*通讯作者, E-mail: wpxie@njmu.edu.cn

实验通过建立大鼠 HPH 模型,观察不同分组间大鼠经过缺氧处理后体重、肺动脉压力及肺小动脉形态学的变化并检测增殖相关抗原(PCNA)的表达,从而探讨尼可地尔对 HPH 病理生理过程的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

尼可地尔购自日本东京化成工业株式会社,5-羟基癸酸盐(5-hydroxydecanoate,5-HD)购自美国 Sigma 公司,于实验当天用生理盐水配制所需浓度的溶液。兔抗鼠 PCNA 单克隆抗体 ab32376(Abcam 公司,英国),辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗鼠 IgG 多克隆抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司),HRP 标记的单克隆鼠抗 β -actin 抗体(Santa Cruz 公司,美国)。预染蛋白 Marker(New England Biolabs 公司,美国),ECL 发光液(Cell Signaling Technology 公司,美国)。RIPA 裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒均为碧云天公司产品。其余试剂均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 动物分组

40 只 SPF 级健康雄性 SD 大鼠(体重 270 ± 20 g)购于上海实验动物资源中心(上海西普尔-必凯公司),动物许可证号[SCXK(沪)2008-0016],分笼饲养,自由饮水、进食。适应性饲养 1 周后,随机分为 4 组(每组 10 只):对照组(C 组)、低氧组(H 组)、低氧+尼可地尔组(N 组)和低氧+尼可地尔+5-HD 组(HD 组)。C 组和 H 组每日低氧前 30 min 分别灌胃给予生理盐水(5 ml/kg)。N 组低氧前 30 min 给予尼可地尔 7.5 mg/(kg·d)灌胃,HD 组低氧前 60 min 给予 5-HD 5 mg/(kg·d)灌胃,30 min 后再予以尼可地尔 7.5 mg/(kg·d)灌胃,持续 4 周。

1.2.2 低氧性肺高压模型建立

按照本实验室既往的实验方法^[3],采用常压低氧舱建立大鼠 HPH 模型,将 H 组、N 组和 HD 组大鼠置于常压低氧舱内,每周 6 d,每天 8 h,持续 4 周。低氧开始时,先向舱内充入氮气,降低舱内氧气含量,舱内氧浓度由氧浓度监测仪(CYES-II,上海精胜科学仪器有限公司)监测,使氧浓度稳定于 $(10.0 \pm 0.5)\%$,低氧舱有小孔与外界相通,使低氧舱大气压与外界一致。舱内 CO₂ 和水蒸气分别用钠石灰和无水氯化钙吸收。

1.2.3 大鼠血流动力学检测

按照本实验室既往的实验方法^[3],将各组大鼠称重后,用乌拉坦(1.0 g/kg,ip)麻醉后仰卧固定,

小心地分离右颈外静脉并做“V”形小切口,插入充盈肝素溶液的微型导管(PE10,Becton Dickinson,美国),在压力波形的引导下,经右侧颈外静脉、右心房、右心室至肺动脉,导管的另一端与压力传感器(TSD104A 血压换能器,BIOPAC Systems,美国)相连,应用 16 通道生理信号记录分析系统(MP100,BIOPAC Systems,美国)测定肺动脉压力,并计算平均肺动脉压(pulmonary artery mean pressure,mPAP)。分离左侧颈动脉,经左侧颈动脉插入充盈肝素溶液的微型导管(PE50,Becton Dickinson,美国)记录外周动脉压。

1.2.4 右心室重量测定

血流动力学测定后,颈椎脱臼处死大鼠,迅速开胸剖腹,取出肺组织,生理盐水冲洗后,立即置于液氮中保存。取出心脏,分离右心室(RV)和左心室+室间隔(LV+S),用高压灭菌的生理盐水冲洗残留的血液后,用灭菌滤纸吸干水份,分析天平分别称量各部分重量,计算右室重量和左室+室间隔重量的比值[RV/(LV+S)]以反映右心室重量的变化。

1.2.5 大鼠肺小动脉形态学观察

测得以上各项指标后,将大鼠肺取出置于 10% 中性福尔马林中固定 1 周。右肺门横断取材,常规石蜡制片,HE 染色,观察肺小动脉形态学变化。

1.2.6 Western blot 检测大鼠肺组织 PCNA 蛋白表达

大鼠血流动力学测量结束,留取血液标本后,沿胸骨柄两侧剪开胸骨及锁骨或沿两侧肋骨剪开掀起前胸,立即通过右心室以恒定速度注入冰灭菌生理盐水 40~50 ml 冲洗肺组织得到无血肺组织,以止血钳钳夹右侧肺门,并沿止血钳剪下右肺 4 叶,分装入冻存管,液氮速冻-80℃保存待用。用 RIPA 裂解液裂解各组大鼠肺组织,提取总蛋白,用 BCA 法测各组蛋白浓度,制备 10%SDS-PAGE,每泳道加总蛋白量 60 μ g,恒压电泳,湿转印到 PVDF 膜上(Millipore 公司,美国),5%脱脂奶粉 37℃封闭,分别加入 PCNA 一抗(1:1 000 稀释)及 HRP 标记的鼠抗 β -actin 单克隆抗体(1:4 000 稀释),4℃孵育过夜, β -actin 直接通过 ECL 化学发光试剂在全自动化学发光凝胶成像系统(Bio-Rad 公司,美国)下扫描显影;PCNA 再加入相应 HRP 标记的二抗(1:5 000 稀释),37℃孵育 60 min,ECL 化学发光试剂显影。PCNA 相对含量用 PCNA/ β -actin 灰度比值表示。

1.3 统计学方法

采用 SPSS15.0 统计软件对数据进行统计学处

理,所有数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计分析采用 one-way ANOVA 分析,并使用 LSD 进行组间对比。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 尼可地尔对 HPH 大鼠一般情况和死亡情况的影响

实验前和实验第 1 周各组大鼠体重无显著差异,从第 2 周开始,与 C 组相比,H 组大鼠体重增长放慢,部分大鼠出现活动迟缓、皮毛无光泽和呼吸急促表现,到第 4 周差异显著。N 组大鼠皮毛光泽,无明显活动降低,体重明显高于 H 组,与 C 组比较无差异;HD 组大鼠体重明显低于 N 组,而与 H 组大鼠无显著差异($P > 0.05$,表 1),提示尼可地尔可缓解低氧诱导的大鼠体重下降,而 5-羟基羧酸盐可以阻断这一作用。在造模 4 周期间,H 组在造模第 22、27 天各死亡 1 只大鼠,HD 组分别在第 19、26 天

各死亡 1 只大鼠(尸体解剖证实死亡原因均系低氧导致的心肺系统疾病),而 N 组和 C 组在整个实验过程中无大鼠发生死亡。

2.2 尼可地尔对 HPH 大鼠的血流动力学及右心室肥厚指数的影响

由表 1 可以看出,H 组大鼠 mPAP 较 C 组明显升高($P < 0.05$);而 N 组大鼠 mPAP 则明显低于 H 组($P < 0.05$)。HD 组大鼠 mPAP 较 C 组明显升高($P < 0.05$),而与 H 组比较无显著差异($P > 0.05$)。H 组大鼠 RV/(LV+S) 明显高于 C 组($P < 0.05$),而 N 组 RV/(LV+S) 则较 H 组明显减低($P < 0.05$),HD 组大鼠 RV/(LV+S)较 C 组明显升高($P < 0.05$),而与 H 组比较则无显著差异($P > 0.05$)。提示 5-羟基羧酸盐可以阻断 mitoK_{ATP}CO 尼可地尔降低 mPAP、RV/(LV+S)的作用,说明尼可地尔是通过开放 mitoK_{ATP} 通道发挥上述作用的。各组大鼠心率(HR)和血压(BP)指标差异无统计学意义(表 1)。

表 1 尼可地尔对低氧诱导的肺高压大鼠体重、血流动力学及右心室肥厚指数的影响

Table 1 The effects of nicorandil on the weight, hemodynamics and RV/(LV+S) in HPH rats ($\bar{x} \pm s$)

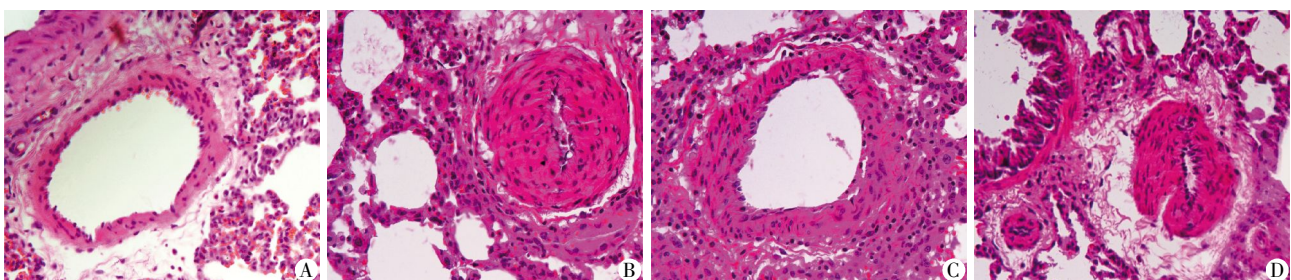
组别	n	体重(g)	mPAP(mmHg)	HR(bpm)	BP(mmHg)	RV/(LV+S)
C 组	10	389 ± 16	16.7 ± 1.7	406 ± 20	90.6 ± 4.6	0.259 ± 0.023
H 组	8	352 ± 20*	31.0 ± 3.8*	419 ± 29	87.1 ± 5.7	0.372 ± 0.023*
N 组	10	374 ± 21#	18.6 ± 1.6#	400 ± 28	88.0 ± 4.9	0.286 ± 0.018*#
HD 组	8	334 ± 20*	31.7 ± 3.9*	415 ± 29	86.3 ± 5.2	0.386 ± 0.026*

与 C 组比较,* $P < 0.05$;与 H 组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 尼可地尔对大鼠肺小动脉形态学的影响

大鼠肺组织 HE 染色显示,C 组大鼠肺小动脉管壁结构清楚,厚度正常,管腔较大,血管周围无明显炎症细胞浸润(图 1A);低氧处理 4 周后,H 组大鼠肺小动脉管壁显著增厚,管腔狭窄,管腔面积明

显变小,呈现出明显的肺血管重构(图 1B);而 N 组大鼠的肺小动脉与 H 组相比,管壁明显变薄,管腔狭窄亦明显减轻(图 1C)。HD 组肺小动脉管壁厚度明显增加,管腔狭窄,与 H 组相似(图 1D)。



A: 正常对照组,大鼠肺小动脉管壁较薄,管腔较大;B: 低氧组,低氧 4 周后大鼠肺小动脉管壁明显增厚,管腔变窄;C: 低氧+尼可地尔组,低氧 4 周后大鼠肺小动脉管壁变薄,管腔狭窄减轻;D: 低氧+尼可地尔+5-HD 组,低氧 4 周后大鼠肺小动脉管壁明显增厚,管腔变窄,接近低氧组。

图 1 低氧诱导的肺高压大鼠肺小动脉(HE 染色,× 400)

Figure 1 The small pulmonary arterial in HPH rats(HE,× 400)

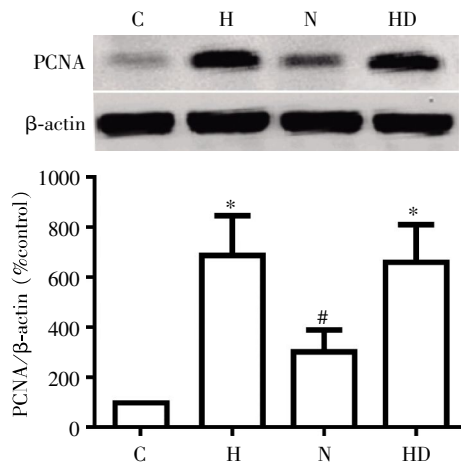
2.4 尼可地尔对大鼠肺组织 PCNA 的影响

以 β -actin 作为内参照,PCNA 蛋白光密度扫描分析显示,H 组及 HD 组 PCNA 蛋白表达高于 C 组($P < 0.05$),而 N 组 PCNA 蛋白表达则低于 H 组与

HD 组(图 2, $P < 0.05$)。

3 讨论

肺高压(pulmonary hypertension,PH)是在一系



C:正常对照组;H:低氧组;N:低氧+尼可地尔组;HD:低氧+尼可地尔+5-HD组。与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与低氧组比较,# $P < 0.05$ ($n = 4$)。

图 2 低氧诱导的肺高压大鼠肺组织 PCNA 表达

Figure 2 The protein expression of PCNA in HPH rats

列肺血管结构及功能改变的基础上发生血流动力学异常而导致的临床综合征。其中低氧性肺高压是多种心肺疾病发展成慢性肺源性心脏病过程中的中心环节,有效控制 HPH 的发生发展能够显著降低慢性肺源性心脏病的发生率及病死率。研究表明,缺氧可引起内皮素-1(ET-1)、前列环素(PGI₂)、一氧化氮(NO)等多种血管活性物质失衡,而血浆 ET-1 含量的增加,PGI₂、NO 含量的降低均可导致肺血管痉挛收缩,肺动脉压力升高,肺血管增殖重构,并最终发展为右心衰竭^[5]。Fishman 等^[6-7]研究认为,肺高压发病过程中最具特征性的病理改变是以肺小血管中膜肥厚、内膜增生为主要特点的增殖性病变。而血管增殖重构也在肺高压最终发展为不可逆的肺动脉压力增高的过程中起着主导作用。因此,阐明肺高压增殖性病变的发病机制,拮抗肺小血管的增殖重构对于改善 HPH 的预后具有重要意义。PCNA 又称为细胞周期调节抗原或 DNA 聚合酶辅助因子,在增殖旺盛的细胞中,表达量显著增加,是一种反映细胞增殖的敏感指标。针对人肺动脉平滑肌细胞的研究也证实,低氧可以引起 PCNA 的表达增加^[8]。

近年研究发现,属于钾通道家族的 K_{ATP} 通道与 HPH 的发生发展关系密切^[9]。K_{ATP} 通道是由内向整流性钾通道(Kir6.x)家族和磺脲类受体(Sur)家族组成的异源性八聚体([Kir6.x/Sur]₄)^[10]。在正常生理状况下,K_{ATP} 通道不参与肺血管基本张力的调节^[11]。而在缺血缺氧等病理因素刺激下可代偿性开放^[12],通过抑制 ET-1 的合成分泌并促进 NO、PGI₂ 的合成释放,从而拮抗肺血管收缩及重构。研究发现,K_{ATP}

通道处于靶向治疗肺高压的 3 种经典途径(NO、PGI₂、ET)的共同环节^[13],因此,在 HPH 发生发展过程中起着重要作用。根据通道的亚细胞定位,又可将肺血管 K_{ATP} 通道分为细胞膜 K_{ATP}(SarcK_{ATP})通道及 mitoK_{ATP} 通道。针对心血管疾病的研究发现^[14],mitoK_{ATP} 通道而非 SarcK_{ATP} 通道在增加内皮源性一氧化氮合酶(eNOS)表达过程中起着主导的作用。eNOS 作为一种关键性的调节酶,其表达的变化与 HPH 的诸多病理变化密切相关^[15]。因此,针对 mitoK_{ATP} 通道的药物可能在 HPH 的治疗中发挥更大的作用。

尼可地尔是一种具有硝酸盐样作用的 mitoK_{ATP}-CO,根据 K_{ATP}-CO 化学结构的分类,它属于烟酰胺类,因为其独特的双重舒张血管作用而受到人们的关注。作为第一种临床上批准使用的 K_{ATP}-CO 类药物,尼可地尔目前主要用于心血管疾病的治疗。广泛的临床应用已经证实了其安全而稳定的抗心绞痛作用^[16]。心血管系统的研究表明,尼可地尔可通过开放 mitoK_{ATP} 通道,降低外周血管及冠脉压力^[17]。此外,在心肌缺血预适应的形成中也发挥着重要的促进作用^[18]。而对于尼可地尔在肺血管中的作用,目前研究相对较少,针对 MCT 诱导的 PAH 大鼠的研究证实^[2],尼可地尔可增加大鼠肺组织中 eNOS 表达,改善肺血管内皮功能并促进抗炎、抗增殖系统的激活,有效抑制大鼠肺血管的增殖重构,因此,对于 MCT 诱导的 PAH 具有明显的治疗作用。HPH 与 MCT 诱导的 PAH 在发病机制上仍存在着一些差异,因此,尼可地尔是否能对 HPH 发挥同样的治疗作用,目前尚待研究。

常压低氧动物模型是研究 HPH 的经典模型系统,因此本实验按照本课题组既往的研究方法,建立了大鼠 HPH 模型。并选择 mPAP、肺小动脉形态学、右心室肥厚指数及 PCNA 作为衡量 HPH 大鼠疾病进展的指标。研究发现,经过 4 周缺氧处理的大鼠肺动脉压力明显升高并出现了右心室肥厚,并由于右心功能下降而进一步导致了大鼠体重的下降;而血管形态学观察则发现低氧大鼠的肺小血管出现明显的增殖及重构,PCNA 表达也明显增加。而尼可地尔可明显抑制上述变化,且该效应可被 mitoK_{ATP} 通道特异性阻断剂 5-羟基羧酸盐完全阻断。从而证实,尼可地尔可以通过开放 mitoK_{ATP} 通道参与一系列的肺循环的压力调节,降低肺动脉压力,拮抗肺血管增殖重构,并抑制右心肥厚,从而达到改善 HPH 病情的作用。结合国内外研究推测,尼可地尔治疗 HPH 的可能机制包括:通过开放 mitoK_{ATP}

通道,减少细胞内游离钙,并降低肺血管对钙离子的敏感性,同时通过调节细胞内磷酸化酶系统,达到舒张肺血管的作用。其次,尼可地尔可增加肺血管 eNOS 表达,改善内皮功能,调节肺动脉平滑肌细胞的增殖与凋亡平衡,从而达到抗增殖重构的作用。此外,尼可地尔还可通过其特有硝酸盐样效应发挥额外的舒张肺血管作用^[2]。综合本实验以及以往研究结果,可以认为,尼可地尔是一种极具潜力的治疗 HPH 的药物,其更具体的作用机制及最合理的临床应用方法仍有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Stenmark KR, Fagan KA, Frid MC, et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms[J]. *Circ Res*, 2006, 99(7): 675-691

[2] Hongo M, Mawatari E, Sakai A, et al. Effects of nicorandil on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 46 (4): 452-458

[3] 吕 剑, 解卫平, 左祥荣, 等. 新型 K_{ATP} 开放剂埃他卡林对慢性低氧诱导大鼠体内肺动脉平滑肌 K_{ATP} 通道 mRNA 表达变化的影响[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25 (11): 1421-1425

[4] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1 Suppl): S43-54

[5] 宗 峰, 左祥荣, 王 慧, 等. 新型 K_{ATP} 开放剂埃他卡林对低氧性肺动脉高压大鼠血管活性物质的影响[J]. *实用老年医学*, 2010, 24(6): 206-208

[6] Fishman AP, Fishman MC, Freeman BA, et al. Mechanisms of proliferative and obliterative vascular diseases: insights from the pulmonary and systemic circulations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(2): 670-674

[7] Yi ES, Kim H, Ahn H, et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and immunohistochemical study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162 (4 Pt1): 1577-1586

[8] 王 毅, 解卫平, 王 虹, 等. Iptakalim 对低氧诱导的人肺动脉平滑肌细胞增殖及 TGF 和 PCNA 表达的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2010, 31(3): 158-161

[9] Ko EA, Han J, Jung ID, et al. Physiological roles of K⁺ channels in vascular smooth muscle cells [J]. *J Smooth Muscle Res*, 2008, 44(2): 65-81

[10] Seino S. ATP-sensitive potassium channels: a model of heteromultimeric potassium channel/receptor assemblies [J]. *Annu Rev Physiol*, 1999, 61: 337-362

[11] Fattinger K, Funk C, Pantze M, et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions [J]. *Clin Pharmacol Therapeutics*, 2001, 69 (4): 223-231

[12] Durong Pistkul K, Jakrapanichakul D, Durongpitsikul K, et al. A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. *J Med Assoc Thai*, 2008, 91(2): 196-202

[13] McMurtry MS, Bonnet S, Wu X, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis [J]. *Circ Res*, 2004, 95(8): 830-840

[14] Horinaka S, Kobayashi N, Higashi T, et al. Nicorandil enhances cardiac endothelial nitric oxide synthase expression via activation of adenosine triphosphate-sensitive K channel in rat[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2001, 38(2): 200-210

[15] 王 慧, 解卫平, 左祥荣, 等. 埃他卡林对长期低氧大鼠肺组织 eNOS mRNA 和蛋白表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(12): 1594-1598

[16] Di Somma S, Liguori V, Petitto M, et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in patients with effort stable angina [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1993, 7 (1): 119-123

[17] Akai K, Wang Y, Sato K, et al. Vasodilatory effect of nicorandil on coronary arterial microvessels: its dependency on vessel size and the involvement of the ATP-sensitive potassium channels [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, 26 (4): 541-547

[18] Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, et al. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(2): 514-518

[收稿日期] 2011-10-10