

不同浓度二十二碳六烯酸对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道的激活作用及其机制

夏大云¹, 钱玲玲¹, 郁志明¹, 孙曼青¹, 汤徐¹, 吴莹¹, 党时鹏¹, 季圆¹, 王湘芸¹, 柴强², 陆彤³, 王如兴^{1*}

(¹南京医科大学附属无锡市人民医院心内科, 江苏 无锡 214023; ²山东省医学科学院基础医学研究所心血管病研究室, 山东 济南 250062; ³Mayo Clinic 医院细胞电生理研究室, 美国 明尼苏达 55905)

[摘要] 目的: 探讨不同浓度二十二碳六烯酸(DHA)对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾离子通道(BK通道)的激活作用及其机制。方法: 酶消化法分离正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞。采用全细胞膜片钳实验技术记录在未孵育与孵育细胞色素 P450 环氧化酶抑制剂 SKF525A 并灌流不同浓度 DHA 条件下 BK 通道电流密度变化; 采用单通道膜片钳实验技术记录灌流不同浓度 DHA 时 BK 单通道开放概率的变化。结果: 0.01~1.00 $\mu\text{mol/L}$ (定义为低浓度) DHA 激活 BK 通道的半效浓度(EC_{50})为 $(0.24 \pm 0.05) \mu\text{mol/L}$, 但经 SKF525A 孵育后激活作用消失; 3.00~10.00 $\mu\text{mol/L}$ (定义为高浓度) DHA 激活 BK 通道的 EC_{50} 为 $(2.38 \pm 0.22) \mu\text{mol/L}$, 经 SKF525A 孵育后, 激活作用仍存在, 且 EC_{50} 无明显变化。在电极外液钙离子浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 和刺激电位 60 mV 条件下, DHA 浓度为 0、0.01、0.03、0.10、0.30、1.00 $\mu\text{mol/L}$ 时, BK 通道开放概率分别为 (0.0952 ± 0.0095) 、 (0.0939 ± 0.0126) 、 (0.0986 ± 0.0169) 、 (0.0995 ± 0.0147) 、 (0.0975 ± 0.0104) 和 (0.1023 ± 0.0206) ($P > 0.05, n=5$), 提示低浓度 DHA 不能激活 BK 单通道; 继续增加 DHA 浓度, 当浓度为 3、10 $\mu\text{mol/L}$ 时, BK 单通道开放概率分别为 (0.7003 ± 0.0132) 和 (0.8927 ± 0.0523) ($P < 0.05, n=5$), 提示高浓度 DHA 呈浓度依赖性激活 BK 单通道, EC_{50} 为 $(3.37 \pm 0.10) \mu\text{mol/L}$ 。结论: 不同浓度 DHA 激活 BK 通道的机制不同, 低浓度 DHA 通过细胞色素 P450 环氧化酶途径激活 BK 通道, 高浓度 DHA 可能通过与 BK 通道结合后直接激活。

[关键词] 二十二碳六烯酸; 冠状动脉平滑肌细胞; 大电导钙激活钾离子通道; 膜片钳; 细胞色素 P450 环氧化酶

[中图分类号] R329.28

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)02-169-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20170207

Activation effects and mechanisms of docosahexaenoic acid with different concentrations on BK channels in coronary smooth muscle cells

Xia Dayun¹, Qian Lingling¹, Yu Zhiming¹, Sun Manqing¹, Tang Xu¹, Wu Ying¹, Dang Shipeng¹, Ji Yuan¹, Wang Xiangyun¹, Chai Qiang², Lu Tong³, Wang Ruxing^{1*}

(¹Department of Cardiology, Wuxi People's Hospital Affiliated to NJMU, Wuxi 214023, China; ²Department of Physiology, Institute of Basic Medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China; ³Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55905, USA)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects and mechanisms of docosahexaenoic acid (DHA) with different concentrations on large conductance calcium-activated potassium channels (BK channels) in normal rat coronary smooth muscle cells (SMCs). **Methods:** Coronary SMCs were isolated by enzyme digestion. Effects of different concentrations of DHA on BK channels in absence and presence of cytochrome P450 (CYP) epoxygenase inhibitor SKF525A were studied by patch clamp in whole-cell configuration. Effects of DHA with different concentrations on BK single channels were studied by patch clamp in inside-out single channel configuration. **Results:** 0.01-1.0 $\mu\text{mol/L}$ (defined as low concentrations) of DHA activated whole-cell BK currents with a half effect concentration (EC_{50}) of $(0.24 \pm 0.05) \mu\text{mol/L}$. This effect could be abolished by pre-incubation with SKF525A. Concentration of 3-10 $\mu\text{mol/L}$ (defined as high con-

[基金项目] 国家自然科学基金(81370303, 81500249, 81500323); 江苏省自然科学基金(BK20151110); 江苏省人事厅“六大人才高峰”第七批高层次项目(006); 江苏省医学重点人才资助项目(RC201134)

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

centrations) of DHA activated whole-cell BK channels with an EC_{50} of $(2.38 \pm 0.22) \mu\text{mol/L}$. However, this effect could not be abolished by pre-incubation with SKF525A. In the presence of 0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, and $1 \mu\text{mol/L}$ DHA, the open probabilities of BK channels at $1 \mu\text{mol/L}$ calcium in external solution and test potentials at 60 mV were $(0.095 2 \pm 0.009 5)$, $(0.093 9 \pm 0.012 6)$, $(0.098 6 \pm 0.016 9)$, $(0.099 5 \pm 0.014 7)$, $(0.097 5 \pm 0.010 4)$, and $(0.102 3 \pm 0.020 6)$ respectively ($P > 0.05, n=5$). Low concentrations of DHA could not activate BK single channels. On the setting of 3 and $10 \mu\text{mol/L}$ DHA, the open probabilities of BK channels at $1 \mu\text{mol/L}$ calcium in external solution and test potentials at 60 mV were $(0.700 3 \pm 0.013 2)$, and $(0.892 7 \pm 0.053 2)$, respectively ($P < 0.05, n=5$). High concentrations of DHA could directly activate BK channels. **Conclusion:** BK channels can be activated by DHA in multiple mechanisms. Low concentration DHA can activate BK channel through CYP epoxygenase metabolites, while high concentration DHA can directly activate BK channel by binding to the channel proteins.

[Key words] docosahexaenoic acid; coronary smooth muscle cell; BK channel; patch-clamp; cytochrome P450 epoxygenase

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(02): 169-173]

大电导钙激活钾离子通道(BK 通道)广泛分布于人体组织和细胞中,参与血管张力调节、神经兴奋和神经递质释放等多种重要生理活动^[1]。BK 通道电导为 200~300 pS,由 4 个 α 和 4 个 β 亚单位组成,每个 α 亚单位结合 1 个 β 亚单位形成 BK 通道的四聚体结构^[2]。血管平滑肌细胞上 BK 通道对血管的舒缩功能起重要调节作用, BK 通道增加或激活时血管舒张, BK 通道减少、失活或抑制时血管收缩^[3]。因此,积极寻找 BK 通道特异性激动剂,扩张冠状动脉,对心血管疾病的预防和治疗具有重大临床意义。近年来, n-3 多不饱和脂肪酸(n-3 PUFA)对心血管疾病的有益作用引起了人们极大的关注。n-3 PUFA 是人体必需的多不饱和脂肪酸,主要包括二十二碳六烯酸(DHA)和二十碳五烯酸(EPA)^[4-6],但 n-3 PUFA 对心血管疾病的保护作用机制尚不完全清楚。本研究采用全细胞和单通道膜片钳实验技术研究不同浓度 DHA 对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道激活作用及其机制,为临床使用 n-3 PUFA 预防和治疗冠状动脉病变提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

实验动物和主要实验器材同本课题组既往研究报道^[7]。8~12 周龄、体重 $(220 \pm 20) \text{g}$ 的健康雄性 Sprague-Dawley 大鼠由苏州大学医学院动物中心提供。主要实验器材有: Axopatch 200B 膜片钳放大器、DigiData 1440 型数/模(或模/数)转换器、pClamp 10.2 脉冲发放和数据采集软件、MP-225 型微电极操纵器、IX71 倒置显微镜、SA-OLY/2 型细胞池、P97 型微电极拉制器、MF-900 电极抛光仪、G75165T-4 硬质玻璃毛胚、Instech 微型蠕动泵。

DHA、牛血清白蛋白、木瓜蛋白酶、胰蛋白酶抑

制剂、弹性蛋白酶、细胞色素 P450 环氧化酶抑制剂 SKF525A 以及所有钾离子通道抑制剂(Sigma 公司, 美国)。二硫苏糖醇(BioChemika Fluka 公司, 美国)。II 型胶原酶(Worthington 公司, 美国)。

保存液成分 (mmol/L): NaCl 145、KCl 4、CaCl₂ 0.05、MgCl₂ 1、HEPES 10、Glucose 10、NaOH 调 pH 至 7.2。

消化酶(mmol/L): 酶 I: 牛血清白蛋白 1; 酶 II: 牛血清白蛋白 1、木瓜蛋白酶 1.5、二硫苏糖醇 1; 酶 III: 牛血清白蛋白 1、II 型胶原酶 1、胰蛋白酶抑制剂 1、弹性蛋白酶 0.25。以保存液配制。

记录全细胞的电极外液 (mmol/L): NaCl 145、KCl 4、MgCl₂ 1、CaCl₂ 1、HEPES 10、Glucose 10、NaOH 调 pH 至 7.4; 电极内液 (mmol/L): KCl 140、CaCl₂ 0.001、MgCl₂ 1、Na₂ATP 5、Na₂GTP 0.5、EGTA 1、HEPES 10、NaOH 调 pH 至 7.3。

记录单通道的电极外液 (mmol/L): KCl 140、MgCl₂ 1、CaCl₂ 1、EGTA 1、HEPES 10, 以 KOH 调 pH 值至 7.4; 电极内液(单位: mmol/L): KCl 140、CaCl₂ 1、MgCl₂ 1、HEPES 10、EGTA 1, 以 KOH 调 pH 值至 7.4。

本研究 DHA 分为低浓度和高浓度, 其中低浓度定义为 $0.01 \sim 1.00 \mu\text{mol/L}$, 高浓度定义为 $3.00 \sim 10.00 \mu\text{mol/L}$ 。使用前均用无水乙醇配制成 100mmol/L 母液, 于 -20°C 冰箱中避光保存。使用时取出解冻, 以电极外液配制成所需浓度。

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉平滑肌细胞分离

具体方法参见本课题组既往研究报道^[8]。主要步骤如下: 1.5% 戊巴比妥钠 50mg/kg 腹腔内注射麻醉大鼠后, 迅速开胸取出心脏置于 4°C 保存液中。分别分离间隔支、右侧和前降支冠状动脉周围的心肌和结缔组织, 取出冠状动脉。接着三步酶消化法

分离冠状动脉平滑肌细胞。消化时间与冠状动脉粗细有关,在 8~10 min 之间。血管消化后用保存液漂洗 2~3 次并放入 4℃保存液中静置 3~4 h。使用前轻轻吹打,即可得到许多平滑肌细胞。

1.2.2 全细胞膜片钳实验技术记录 BK 通道电流

采用 Axopatch200B 膜片钳放大器和 pClamp 10.2 软件记录全细胞钾离子通道电流,所有实验均在室温下进行(22~24℃)^[9]。钾离子通道电流记录:采用膜片钳实验技术,在全细胞模式下以维持电位-60 mV,测试电位+100 mV,刺激时间 100 ms,刺激时间间隔 10 s,记录冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道电流。BK 通道电流密度为通道电流与细胞膜电容的比值。并记录使用 10 μmol/L 细胞色素 P450 环氧化酶抑制剂 SKF525A 孵育大鼠冠状动脉平滑肌细胞 60 min 后 BK 通道电流。在记录未孵育和孵育 SKF525A 的大鼠冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道电流时,作 BK 通道电流变化的时间-过程图。

1.2.3 单通道膜片钳实验技术记录 BK 单通道开放概率

采用 Axopatch 200B 膜片钳放大器和 pClamp 10.2 软件,以膜内向外型模式(inside-out)单通道膜片钳技术记录 BK 单通道电流。输出信号经 8 极 Bessel 滤波器滤波,滤波频率 5 kHz,采样频率 20 kHz,电极电阻 6~10 M。BK 通道开放概率(NP_0)计算采用如下公式^[10]:

$$NP_0 = \frac{\sum(O_n \cdot n)}{T}$$

其中,N 为通道的开放数量, P_0 为单通道开放概率, NP_0 为 N 个通道的开放概率,T 为总记录时间, O_n 为每个开放水平所用时间。

在电极外液钙离子浓度为 1 μmol/L 和刺激电压 60 mV 条件下记录 BK 单通道电流并计算开放概率。为研究不同浓度 DHA 对 BK 单通道开放概率的影响,分别以 0、0.01、0.03、0.10、0.30、1.00、3.00 和 10.00 μmol/L DHA 溶液灌流后记录正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞 BK 单通道电流,计算通道 NP_0 。

1.3 统计学方法

计量资料以均数 ± 标准误 ($\bar{x} \pm s_x$) 表示,以 SPSS16.0 统计分析软件进行分析。采用单因素方差分析比较未孵育和孵育 SKF525A 条件下灌流不同浓度 DHA 时 BK 通道电流密度及 BK 单通道开放概率变化,组间两两比较采用 LSD 法,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Origin6.0 对数据进行拟合,计算半数有效浓度(EC_{50})。

2 结果

2.1 不同浓度 DHA 对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道电流密度的影响

为消除电压依赖性钾离子通道、中电导钙激活钾离子通道、小电导钙激活钾离子通道以及 ATP 敏感性钾离子通道对 BK 通道电流记录的影响,在记录 BK 通道电流时,在电极外液中加入 4AP(电压依赖性钾离子通道抑制剂)、TRAM-34(中电导钙激活钾离子通道抑制剂)、APA(小电导钙激活钾离子通道抑制剂)和 GLY(ATP 敏感性钾离子通道抑制剂)以阻滞上述通道。在维持电压-60 mV 和测试电位+100 mV 下记录全细胞 BK 通道电流。未孵育 SKF525A 时,灌流 0.01~0.03 μmol/L DHA, BK 通道电流无明显变化,但 DHA 浓度增加至 0.1、0.3、1.0 μmol/L 时, BK 通道电流密度分别增加 $(5.2 \pm 4.0)\%$ 、 $(182.0 \pm 53.0)\%$ 和 $(237.0 \pm 68.0)\%$ ($P < 0.05, n=7$); 继续增加 DHA 的浓度,当 DHA 浓度在 3.00 和 10.00 μmol/L 时, BK 通道电流密度分别增加 $(725.0 \pm 73.0)\%$ 和 $(830.0 \pm 51.0)\%$ ($P < 0.05, n=7$) (图 1A)。0.01~0.10 μmol/L DHA 激活 BK 通道的 EC_{50} 为 $(0.24 \pm 0.05) \mu\text{mol/L}$; 3.00~10.00 μmol/L DHA 激活 BK 通道的 EC_{50} 为 $(2.38 \pm 0.22) \mu\text{mol/L}$ (图 1C)。

SKF525A 孵育 60 min 后,灌流 0.01~1.00 μmol/L DHA, BK 通道电流密度无明显增加 ($P > 0.05, n=7$); 继续增加 DHA 浓度,当 DHA 浓度在 3、10 μmol/L 时, BK 通道电流密度分别增加 $(327 \pm 81)\%$ 和 $(627 \pm 32)\%$ ($P < 0.05, n=7$, 图 1B)。3~10 μmol/L DHA 激活 BK 通道的 EC_{50} 为 $(3.31 \pm 0.59) \mu\text{mol/L}$, 与对照组高浓度 DHA 激活 BK 通道的 EC_{50} 基本相同 (图 1C)。

2.2 不同浓度 DHA 对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞的 BK 单通道开放概率的影响

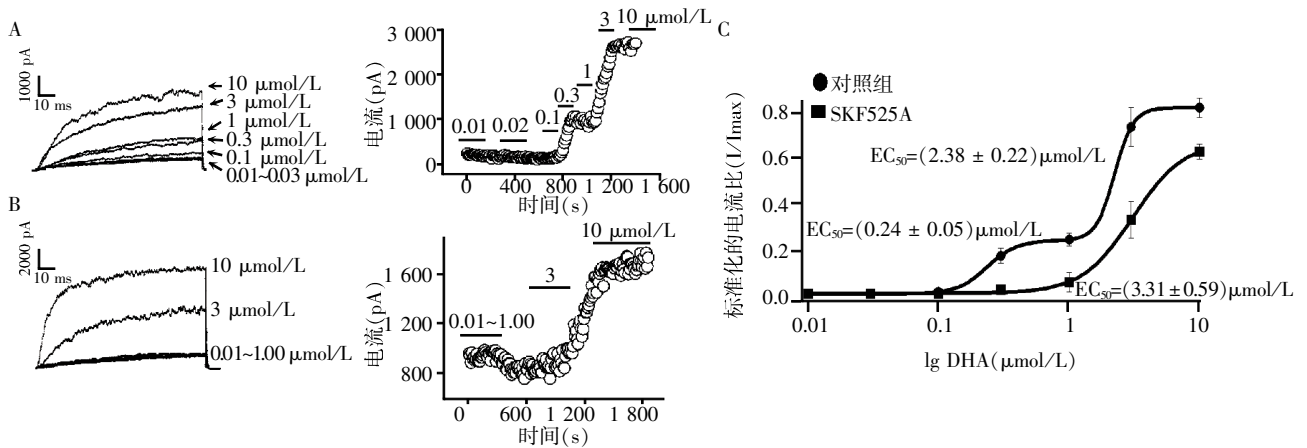
在电极外液钙离子浓度为 1 μmol/L 和刺激电位 60 mV 条件下, DHA 浓度为 0、0.01、0.03、0.10、0.30、1.00 μmol/L 时, BK 通道开放概率分别为 $(0.095 2 \pm 0.009 5)$ 、 $(0.093 9 \pm 0.012 6)$ 、 $(0.098 6 \pm 0.016 9)$ 、 $(0.099 5 \pm 0.014 7)$ 、 $(0.097 5 \pm 0.010 4)$ 和 $(0.102 3 \pm 0.020 6)$ ($P > 0.05, n=5$), 表明低浓度 DHA 不能直接激活 BK 单通道; DHA 浓度为 3.00、10.00 μmol/L 时, BK 单通道开放概率明显增加,分别为 $(0.700 3 \pm 0.013 2)$ 和 $(0.892 7 \pm 0.052 3)$ ($P < 0.05, n=5$), 高浓度 DHA 呈浓度依赖性激活 BK 单通道, DHA 激活 BK 通道的 EC_{50} 为 $(3.37 \pm 0.10) \mu\text{mol/L}$ (图 2)。

3 讨论

n-3 PUFA 为人体必需脂肪酸,具有降脂、抗炎、抗氧化、抗心律失常、抑制血小板聚集和稳定斑块等作用^[11-12],已有研究表明,富含 DHA 的饮食能保护人体的免疫、神经和心血管等系统,从而促进人体健康,但其机制尚不完全清楚^[13]。在 n-3 PUFA 组成中,DHA 为最重要的成分之一。

本课题组一直从事 DHA 对心血管系统保护作用的研究,尤其是 DHA 激活 BK 通道机制的研究^[6,10,13]。研究发现 BK 通道是正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞上分布较多的钾离子通道,约占冠状动脉平滑肌细胞总钾离子通道的 65%^[8]。当使用

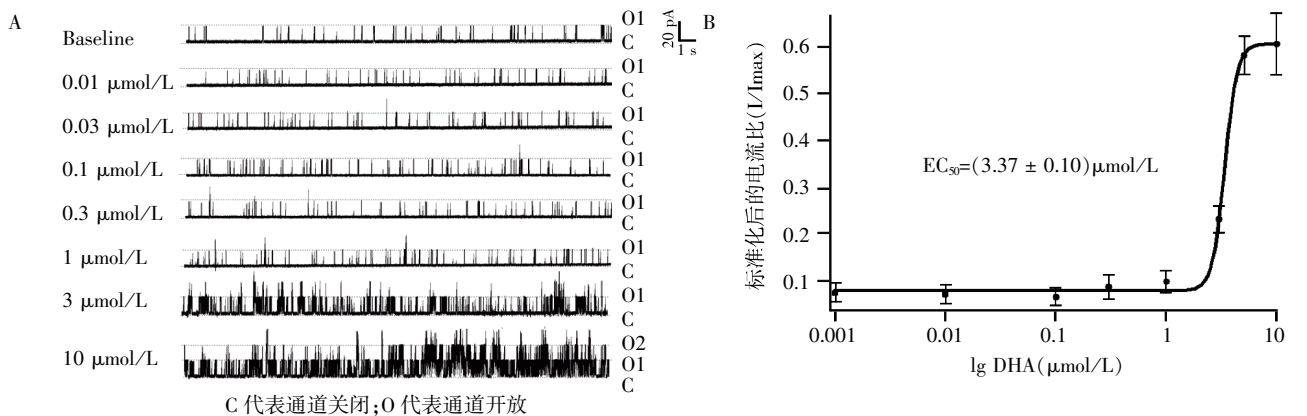
0~1 μmol/L 的 DHA 灌注冠状动脉平滑肌细胞时,可激活 BK 通道,但加入 SKF5252A 孵育后激活作用消失^[14],提示 0~1 μmol/L(低浓度)DHA 通过细胞色素 P450 代谢产物激活 BK 通道;为进一步研究 DHA 激活 BK 通道的机制,再次使用单通道膜片钳实验技术记录 0~10 μmol/L DHA 对 BK 通道电流的影响,发现与既往研究报道结果相似^[10],即低浓度 DHA 不能激活 BK 单通道电流,高浓度 DHA 可激活 BK 单通道电流。综上,可得出低浓度 DHA 是通过细胞色素 P450 代谢产物激活 BK 通道,但高浓度 DHA 激活 BK 通道的机制尚不清楚。为探讨高浓度 DHA 对 BK 通道的激活机制,本研究通过采用全细胞膜片钳实验技术记录未孵育与孵育 SKF5252A 后,



A:左图为未孵育 SKF5252A 时,灌注不同浓度 DHA 后 BK 电流变化;右图为左图的时间-流程图;B:左图为孵育 60 min SKF5252A,灌注不同浓度 DHA 后 BK 电流变化;右图为左图的时间-流程图;C:对照组低浓度 DHA 对 BK 通道激活的半效浓度为(0.24 ± 0.05)μmol/L,高浓度 DHA 对 BK 通道激活的半效浓度为(2.38 ± 0.22)μmol/L;SKF5252A 孵育组低浓度 DHA 对 BK 通道的激活作用消失,高浓度 DHA 对 BK 通道激活的半效浓度为(3.31±0.59)μmol/L。

图 1 未孵育与孵育 SKF5252A 后,不同浓度 DHA 对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道电流影响

Figure 1 The effects of different concentrations of DHA on BK currents in coronary SMCs of normal rats with and without pre-incubation with SKF525A



A:低浓度 DHA 不能激活 BK 单通道,高浓度 DHA 呈浓度依赖性激活 BK 单通道;B:高浓度 DHA 激活 BK 单通道半效浓度为(3.37 ± 0.10)μmol/L。

图 2 不同浓度 DHA 对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞 BK 单通道开放概率的影响

Figure 2 The effects of different concentrations of DHA on single BK currents in coronary SMCs of normal rats

高浓度 DHA 对 BK 通道的激活作用,结果发现无论孵育与否,高浓度 DHA 均可激活 BK 通道,且呈浓度依赖性,结合高浓度 DHA 可激活 BK 单通道电流,考虑高浓度 DHA 激活 BK 通道的机制可能是通过与 BK 通道结合后直接激活。

综上所述,本研究目的主要是探讨不同浓度 DHA 对 BK 通道的激活作用,以全面了解 DHA 对 BK 通道的激活机制。结果表明不同浓度 DHA 激活 BK 通道的机制不同,低浓度 DHA 激活 BK 通道依赖于细胞色素 P450 环氧化酶通路,而高浓度 DHA 可直接与 BK 通道结合并激活通道。这可能是 DHA 对心血管疾病保护作用的重要机制之一。

本研究尚具有一定局限性,由于 n-3 PUFA 主要包括 DHA 和 EPA,本实验仅研究 DHA 对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞上 BK 通道的激活机制,所以还需研究 EPA 对 BK 通道的激活作用及其机制,从而才能较为全面地了解 n-3 PUFA 对心血管的保护机制。

[参考文献]

[1] Tano J Y, Gollasch M. Hypoxia and ischemia-reperfusion; a BiK contribution?[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(6):811-817

[2] Tanaka Y, Meera P, Song M, et al. Molecular constituents of maxi Ka channels in human coronary smooth muscle; predominant alpha+beta subunit complexes[J]. 1997, 502(3):3545-557

[3] 钱玲玲, 刘晓宇, 王如兴. 大电导钙离子激活钾通道与高血压关系的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(9):790-792

[4] Fromel T, Kohlstedt K, Popp R, et al. Cytochrome P4502S1; a novel monocyte/macrophage fatty acid epoxygenase in human atherosclerotic plaques[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(1):319-330

[5] Brahmabhatt V, Oliveira M, Briand M, et al. Protective ef-

fects of dietary EPA and DHA on ischemia-reperfusion-induced intestinal stress [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(1):104-111

[6] 季圆, 吴莹. ω -3 多不饱和脂肪酸对大电导钙离子激活钾通道的影响[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2012, 26(4):357-359

[7] 王如兴, 李肖蓉, 羊镇宇, 等. 糖尿病对冠状动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(12):1098-1101

[8] 王如兴, 李肖蓉, 羊镇宇, 等. 冠状动脉平滑肌细胞大电导钙离子激活钾通道电流的特点[J]. *中华心律失常学杂志*, 2011, 15(1):45-49

[9] 王湘芸, 吴莹, 钱玲玲, 等. 腺苷三磷酸对冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道的激活作用及其机制[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(13):1024-1028

[10] 王萌, 钱玲玲, 王如兴, 等. 二十二碳六烯酸及其代谢产物对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道的激活作用[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2014, 28(6):523-526

[11] Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Effects of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratios on coronary atherosclerosis in statin-treated patients with coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(1):6-11

[12] Wang RX, Li X R, Guo T, et al. Docosahexaenoic acid has influence on action potentials and transient outward potassium currents of ventricular myocytes[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9(1):39-45

[13] Wang RX, Chai Q, Lu T, et al. Activation of vascular BK channels by docosahexaenoic acid is dependent on cytochrome P450 epoxygenase activity[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(2):344-352

[14] 王如兴, 李库林, 张常莹, 等. 二十二碳六烯酸增加大鼠冠状动脉平滑肌细胞大电导钙离子激活钾离子流的机制[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(4):348-352

[收稿日期] 2016-04-13