

## 尼可地尔抑制野百合碱诱导的肺动脉高压小鼠肺血管重构

邵成杰,孔 辉,曾晓宁,李 湘,朱家丽,解卫平,王 虹\*

(南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症学科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:研究 ATP 敏感性钾离子通道开放剂尼可地尔对野百合碱诱导的肺动脉高压小鼠肺血管重构的影响。方法:CD1 雄性小鼠随机分为对照组、野百合碱模型组、野百合碱+尼可地尔治疗组,每组 6 只,后 2 组给予野百合碱(400 mg/kg)皮下注射,每周 1 次,连续 8 周,制备肺动脉高压模型,治疗组每日给予尼可地尔(10.5 mg/kg)灌胃。8 周后通过直接经膈肌右心室穿刺测定右心室收缩压;称重法计算右心肥厚指数;HE 染色观察右室心肌细胞形态;弹力纤维染色测定肺小动脉中膜厚度;免疫组化检测肺动脉平滑肌细胞  $\alpha$ -肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin, $\alpha$ -SMA)表达并计算肺小动脉肌化程度。结果:尼可地尔(10.5 mg/kg)能显著降低野百合碱诱导的小鼠右心室收缩压升高( $P<0.01$ )和右心肥厚( $P<0.05$ ),减轻肺小动脉中膜增厚( $P<0.01$ ),抑制肺小动脉完全肌化( $P<0.01$ ),减轻右室心肌细胞损伤。结论:尼可地尔能通过抑制肺血管重构减轻野百合碱诱导的肺动脉高压,其可能是一种能有效防治肺动脉高压的药物。

**[关键词]** 肺动脉高压;ATP 敏感性钾离子通道;尼可地尔;野百合碱

**[中图分类号]** R543.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)08-943-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170805

## Nicorandil alleviates monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension by inhibiting pulmonary vascular remodeling

Shao Chengjie, Kong Hui, Zeng Xiaoning, Li Xiang, Zhu Jiali, Xie Weiping, Wang Hong\*

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

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of nicorandil, an adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener, on pulmonary vascular remodeling in monocrotaline-induced mice model of pulmonary artery hypertension. **Methods:** CD1 male mice were randomly divided into control group, monocrotaline group, and monocrotaline+nicorandil group ( $n=6$  for each group). The latter 2 groups were subcutaneously injected with 400 mg/kg monocrotaline weekly for 8 weeks to induce pulmonary artery hypertension model. The mice in the monocrotaline+nicorandil group were treated with 10.5 mg/kg nicorandil daily by intragastric administration. After 8 weeks, the right ventricular systolic pressure was evaluated by right ventricular puncture through the diaphragm; the index of right ventricular hypertrophy was calculated; the morphologic changes of right ventricle cardiomyocytes were detected by HE staining; the thickness of pulmonary arterial media wall was measured by elastin staining;  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) immunohistochemistry was used to assay pulmonary arterioles muscularization. **Results:** Daily treated with nicorandil (10.5 mg/kg) for 8 weeks significantly decreased RVSP ( $P<0.01$ ), attenuated the index of right ventricular hypertrophy ( $P<0.05$ ), alleviated the thickness of pulmonary arterial media wall ( $P<0.01$ ), declined the ratio of fully-muscularized pulmonary arterioles ( $P<0.01$ ), and prevented the injury of right ventricle cardiomyocytes. **Conclusion:** Nicorandil could relieve monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension by inhibiting pulmonary vascular remodeling. It could be a potential drug for preventing and treating pulmonary artery hypertension.

**[Key words]** pulmonary artery hypertension; adenosine triphosphate-sensitive potassium channel; nicorandil; monocrotaline

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(08):943-948]

肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension,

PAH)是由多种病因引起肺血管受累,致使肺循环阻力进行性增加,最终导致右心衰竭的肺循环疾病。美国流行病学统计资料表明,PAH 患病率至少为 10.6/100 万,每年 PAH 发病率至少为 2/100 万<sup>[1]</sup>。肺血管

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81273571)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: hongwang@njmu.edu.cn

收缩和重构以及原位血栓形成是 PAH 的特征性病理改变。肺血管内皮细胞损伤和凋亡、平滑肌细胞异常增殖、外膜炎细胞浸润和细胞外基质增生等因素共同参与了肺血管重构过程<sup>[2]</sup>。尽管对 PAH 的研究从未间断,但对该疾病的病理生理机制尚未完全阐明。

ATP 敏感性钾离子 (ATP-sensitive potassium channel,  $K_{ATP}$ ) 通道是由 4 个内向整流钾通道 (inward rectifier  $K^+$  channel, Kir6.1 或 Kir6.2) 亚基和 4 个磺酰脲受体 (sulphonylurea receptor, SUR1 或 SUR2A/SUR2B) 亚基构成的八聚体复合物,其活性受细胞内 ATP/ADP 调控。 $K_{ATP}$  通道可以偶联细胞内能量代谢和细胞膜兴奋性,在心血管系统疾病、神经系统疾病和糖尿病等疾病的发生过程中发挥重要作用,是一种具有广泛应用前景的药物靶点。尼可地尔 (nicorandil) 是一种烟酰胺类  $K_{ATP}$  通道开放剂。有研究表明,尼可地尔对低氧诱导的肺动脉高压大鼠具有保护作用<sup>[3]</sup>,而对于野百合碱 (monocrotaline, MCT) 诱导的肺动脉高压小鼠,其作用尚不明确。本实验通过皮下注射野百合碱制备肺动脉高压小鼠模型,并经灌胃给予尼可地尔,测定小鼠右心收缩压、右心肥厚指数和肺小动脉中膜厚度,检测肺小动脉  $\alpha$ -肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 表达并计算肌化程度,观察右心室心肌细胞形态,研究  $K_{ATP}$  通道开放剂尼可地尔在野百合碱诱导的小鼠 PAH 中的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

尼可地尔 (梯希爱上海化成工业发展有限公司),野百合碱 (Sigma 公司,美国),兔多克隆  $\alpha$ -SMA 抗体 (Abcam 公司,英国),过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 抗体 (Proteintech 公司,美国),二氨基联苯 (diaminobenzidin, DAB, Thermo Scientific 公司,美国),弹力纤维染色试剂盒 (福州迈新生物技术开发有限公司),盐酸、氢氧化钠等均为国产分析纯试剂。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组

18 只体重 25~30 g、鼠龄 10~14 周的健康清洁级雄性 CD1 小鼠 (南京医科大学医药实验动物中心),分笼饲养,自由饮水,相对湿度 50%~60%,昼夜时间 12 h:12 h,适应 7 d 后用于实验,随机分为 3 组 (每组 6 只):对照组、模型组 (野百合碱组)、治疗组 (野百合碱+尼可地尔组)。使用 1 mol/L 盐酸溶解野百合碱,1 mol/L 氢氧化钠调整野百合碱溶液 pH 至

7.40,使用生理盐水稀释至野百合碱终浓度为 60 mg/mL。将造模当天定义为第 1 日,第 1 日开始给予模型组和治疗组小鼠颈背部皮下注射野百合碱 400 mg/kg,对照组颈背部皮下注射 0.9% 生理盐水 0.2 mL,每周注射 1 次,连续 8 周<sup>[4]</sup>。第 1 日开始给予对照组和模型组生理盐水 8 mL/(kg·d)、治疗组给予尼可地尔 10.5 mg/(kg·d) 灌胃,连续 8 周。

#### 1.2.2 右心室收缩压 (right ventricular systolic pressure, RVSP) 测定

小鼠经 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉后仰卧位固定于手术台,腹部剃去毛发后于剑突下 1 cm 处,垂直于前正中线逐层剪开一长 2~3 cm 的横行切口。轻柔推开肝脏暴露膈肌,使用预充有 2% 稀肝素溶液的 27 G 针头,直接经膈肌穿刺进入右心室<sup>[5-6]</sup>,另一端与 TSD104A 血压换能器 (BIOPAC Systems 公司,美国) 相连,待出现右心室压力波形后,使用生理信号记录分析系统 (MP100, BIOPAC Systems 公司,美国) 记录 RVSP。

#### 1.2.3 右心肥厚指数测定

血流动力学测定完成后,颈椎脱臼法处死小鼠,打开胸腔,分离心、肺并浸入 0.9% 生理盐水漂洗,去除心房、心耳和大血管,分离左、右心室,滤纸吸干血液和多余水分,使用分析天平分别测定右心室 (right ventricular, RV) 和左心室+室间隔 (left ventricular + septum, LV+S) 重量,计算右心肥厚指数:RV/(LV+S)。心脏组织及肺组织标本经 4% 多聚甲醛固定,脱水后常规石蜡包埋。

#### 1.2.4 弹力纤维染色观察和计算肺小动脉中膜厚度

石蜡切片脱蜡至水, Lugol 碘液孵育 5 min, 稍水洗, 硫代硫酸钠孵育 5 min, 流水冲洗, 70% 酒精稍洗, 醛品红染液染色 10 min, 70% 酒精浸洗 2 次, 稍水洗, 橙黄 G 染液染色 1 s, 稍水洗, 脱水透明封片, 光学显微镜 (DM2500, Leica 公司, 德国) 下观察。每个样本随机选取直径 25~100  $\mu$ m 的肺小动脉 10~15 根, 选定血管长轴和短轴, 分别测定血管内径 (内弹力层平均直径) 和外径 (外弹力层平均直径) 的厚度, 计算相对中膜厚度 (%) = [(血管外径 - 血管内径) / 血管外径]  $\times$  100%<sup>[7]</sup>。

#### 1.2.5 免疫组化检测肺小动脉 $\alpha$ -SMA 表达和计算肌化程度

石蜡切片脱蜡至水, 枸橼酸钠缓冲液微波修复, 生理盐水冲洗, 3% 过氧化氢溶液孵育 10 min, 消除内源性过氧化物酶的影响, 蒸馏水冲洗, 2% 胎牛血清封闭 60 min, 滴加 1:200 的兔多克隆  $\alpha$ -SMA 抗

体,4℃孵育过夜,生理盐水冲洗,滴加 1:2 000 的羊抗兔二抗,37℃孵育 2 h,生理盐水冲洗,DAB 显色液孵育 10 min,生理盐水冲洗,苏木素复染 10 s,流水冲洗,脱水透明封片,镜下观察拍照,每个样本随机选取直径 25~100 μm 的动脉血管至少 15 根,根据肺小动脉圆周上 α-SMA 阳性百分比,计算非肌化(<25%)、部分肌化(25%~75%)和完全肌化(>75%)3 种类型血管百分比<sup>[8]</sup>。

### 1.2.6 右心室心肌细胞形态观察

常规石蜡包埋切片,HE 染色,镜下观察右心室心肌细胞形态。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS20.0 统计软件进行统计学分析,全部数据以平均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,统计分析采用单因素方差分析,组间均数比较采用 LSD 法, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 尼可地尔对 PAH 小鼠 RVSP 的影响

实验期间,治疗组因意外感染死亡 1 只小鼠(治疗组最终  $n=5$ ),其余 2 组小鼠均存活(对照组和模型组均  $n=6$ )。野百合碱造模后小鼠 RVSP 较对照组显著升高( $P<0.01$ ),尼可地尔可显著降低野百合碱诱导的 RVSP 升高( $P<0.01$ ,图 1)。

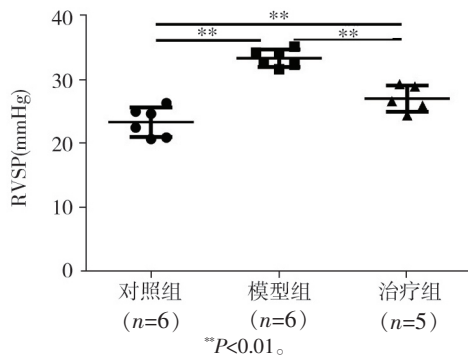


图 1 尼可地尔对野百合碱诱导的肺动脉高压小鼠右心室收缩压的影响

Figure 1 The effects of nicorandil on RVSP monocrotaline-induced PAH in mice

### 2.2 尼可地尔对 PAH 小鼠右心肥厚指数的影响

与对照组相比,野百合碱造模使小鼠右心肥厚指数显著升高( $P<0.05$ ,图 2);尼可地尔能逆转野百合碱造模所致的右心肥厚指数升高( $P<0.05$ )。

### 2.3 尼可地尔对 PAH 小鼠肺小动脉形态和中膜厚度的影响

弹力纤维染色示,对照组肺小动脉管壁结构完

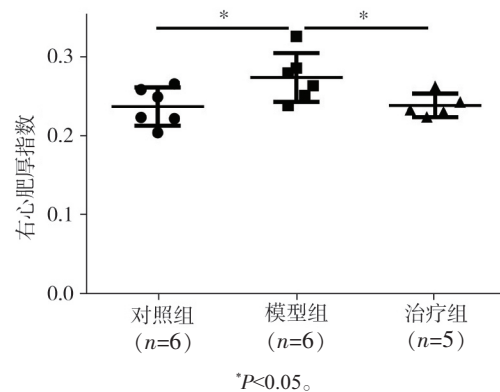


图 2 尼可地尔对野百合碱诱导的肺动脉高压小鼠右心肥厚指数的影响

Figure 2 The effects of nicorandil on the index of right ventricular hypertrophy of monocrotaline-induced PAH in mice

整,厚度正常,无明显狭窄;模型组肺小动脉管壁中膜增厚,管腔狭窄,内、外弹力层均明显增厚,中膜厚度较对照组有差异统计学意义( $P<0.01$ ,图 3);与模型组相比,尼可地尔治疗后,肺小动脉内、外弹力层变薄,管腔中膜增厚减轻,有统计学差异( $P<0.01$ ),同时与对照组相比差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

### 2.4 尼可地尔对 PAH 小鼠肺小动脉肌化程度的影响

肺小动脉 3 种肌化类型比较见图 4。与对照组相比,野百合碱模型组非肌化动脉显著减少、完全肌化动脉显著增多( $P<0.01$ ),同时部分肌化动脉增多( $P<0.05$ );与对照组相比,尼可地尔治疗组非肌化动脉减少( $P<0.01$ ),而部分和完全肌化动脉显著增多( $P<0.01$ );与模型组比较,治疗组完全肌化动脉显著减少( $P<0.01$ ),部分肌化动脉显著增多( $P<0.05$ ),非肌化动脉无显著差异( $P>0.05$ )。

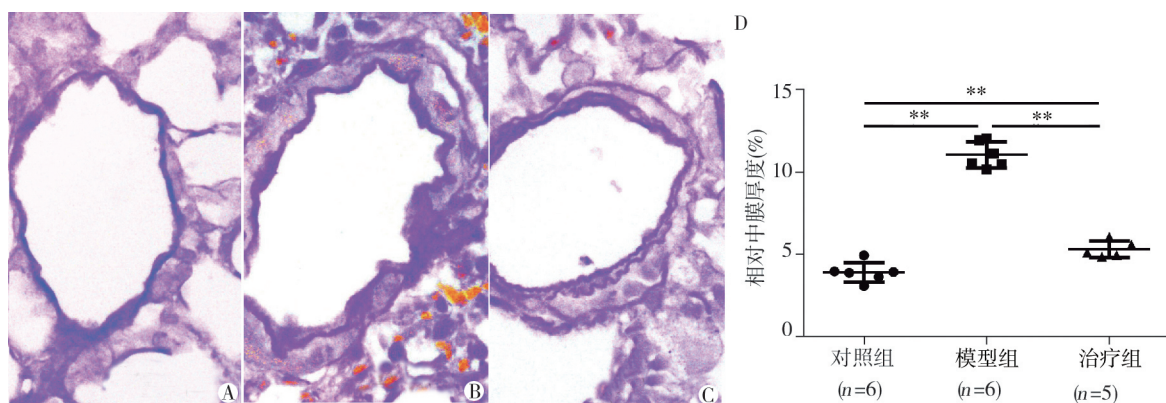
### 2.5 尼可地尔对 PAH 小鼠右室心肌细胞形态的影响

对照组右室心肌细胞大小、形态一致,结构完整,排列整齐,细胞核清晰,细胞质染色均匀;模型组心肌细胞排列紊乱,心肌细胞核增大、形态不规则,心肌纤维部分溶解;治疗组心肌细胞大小、形态基本一致,排列基本整齐,心肌纤维溶解程度显著轻于模型组,细胞核无明显增大畸形,较模型组有不同程度改善(图 5)。

## 3 讨论

PAH 是以肺血管结构和功能改变为基础,肺动脉阻力进行性增加,导致右心室重塑,最终引起患者右心衰竭而死亡的一类病理生理综合征。PAH 诊断

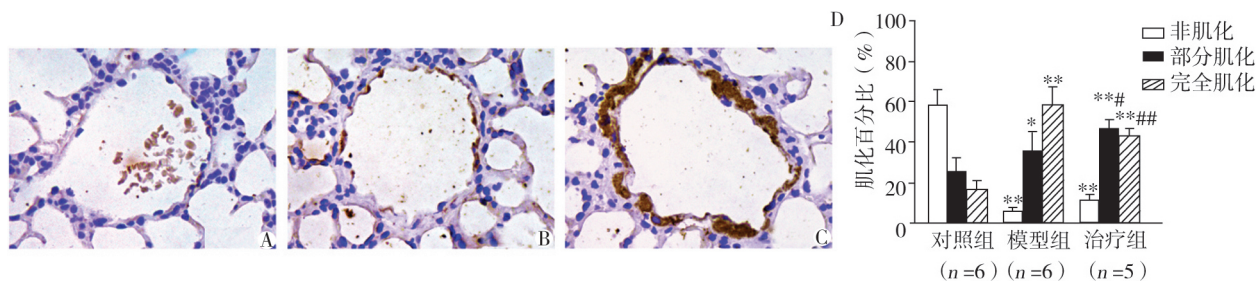




A:对照组;B:模型组;C:治疗组(弹力纤维染色,×400)。D:相对中膜厚度的定量分析,\*\*P<0.01。

图 3 尼可地尔对野百合碱诱导的肺动脉高压小鼠肺小动脉中膜厚度的影响

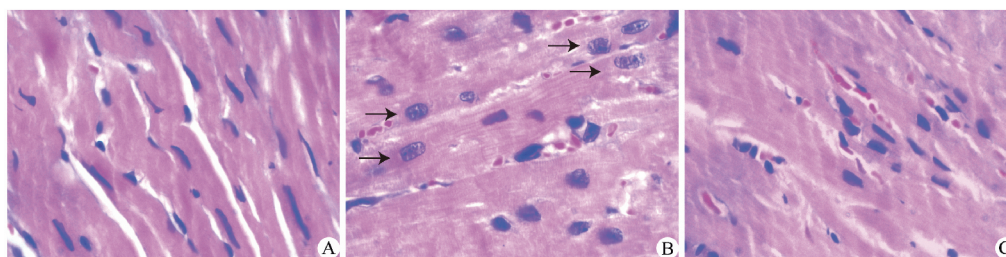
Figure 3 The effects of nicorandil on the thickness of pulmonary arterial media wall of monocrotaline-induced PHA in mice



A:对照组;B:模型组;C:治疗组(免疫组化,×400)。D:肌化百分比定量分析,与对照组比较,\*\*P<0.05,\*\*\*P<0.01;与模型组比较,#P<0.05,###P<0.01。

图 4 尼可地尔对野百合碱诱导的肺动脉高压小鼠肺小动脉肌化程度的影响

Figure 4 The effects of nicorandil on the muscularized pulmonary arterioles of monocrotaline-induced PAH in mice



A:对照组;B:模型组;C:治疗组。箭头示心肌细胞核增大,形态不规则。

图 5 尼可地尔对野百合碱诱导的肺动脉高压小鼠右室心肌细胞形态的影响(HE,×1 000)

Figure 5 The effects of nicorandil on the morphologic changes of RV cardiomyocytes of monocrotaline-induced PAH in mice(HE,×1 000)

困难、治疗棘手、预后差,严重威胁人类健康。因此阐明 PAH 的病理生理基础、发病机制和寻找有效的治疗手段是目前亟待解决的问题。

肺血管重构是 PAH 的特征性病理改变,它是在各种损伤或刺激下,肺血管结构及其功能发生病理改变的过程,包括内膜增生、中膜增生和肥厚、外膜增厚以及丛样病变。丛样病变是一种复杂和混乱的肺动脉增殖性病变,表现为丛样分布排列的内皮细胞被肌成纤维和平滑肌等细胞分隔<sup>[9]</sup>。内膜增生

包括内皮细胞凋亡和异常增殖、成纤维样细胞侵袭、基质沉积和内膜纤维化;平滑肌细胞从静止状态转变为增殖状态并出现抗凋亡表型而导致的中膜增生和肥厚是 PAH 的突出性病理变化,而血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)等各种生长因子的释放以及基质金属蛋白酶的活化、BMP2 信号的下调和 Notch 信号的激活,导致平滑肌细胞增殖和中膜增厚,促进肺血管重构<sup>[10]</sup>。

肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cells, PAECs) 能直接感受肺动脉内血流动力学改变,调节肺血管收缩与舒张。在生理状态下,PAECs 参与调节血管张力、维持内环境稳态、合成和分泌多种血管活性物质等活动。而在多种因素(缺氧、炎症等)作用下,PAECs 结构和功能受损,导致其分泌的促血管舒张因子,如一氧化氮 (NO)、前列环素 (PGI<sub>2</sub>)和促血管收缩因子,如内皮素-1(ET-1)、血栓素(TX),合成和分泌失衡,同时释放 VEGF 和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等多种生长因子,导致血管中膜层增厚,外膜成纤维细胞增多,非肌型小动脉肌化,最终导致肺血管重构<sup>[2]</sup>。肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs) 是肺动脉中膜的主要构成部分,通过与 PAECs 间的相互作用,调节血管舒缩,维持血管正常张力和构型。在缺氧等多种刺激因素作用下,PASMCs 由相对静止状态转化为增殖状态,使血管中膜增厚,非肌型小动脉肌化,导致管腔狭窄,在肺血管重构过程中发挥重要作用。内皮细胞和平滑肌细胞增殖与凋亡异常,导致血管中膜层增厚,管腔横截面积缩小和管腔狭窄<sup>[10]</sup>,而肺血管痉挛收缩和肺血管狭窄导致肺血管重构,肺动脉压力增高,进而影响右心功能,出现右心衰竭而死亡。因此保护内皮细胞功能、拮抗平滑肌细胞异常增殖对于改善 PAH 预后具有重要意义。

近年研究表明,PAH 的发生发展与 K<sub>ATP</sub> 通道密切相关<sup>[11]</sup>。K<sub>ATP</sub> 通道是由内向整流钾离子通道亚基和磺酰脲受体亚基构成的八聚体复合物,广泛分布于心肌细胞、胰岛  $\beta$  细胞、平滑肌细胞和内皮细胞等多种细胞中。Kir6.1 亚基构成的 K<sub>ATP</sub> 通道主要表达于血管内皮和平滑肌细胞、胶质细胞和免疫细胞等,参与调节损伤状态下细胞内能量代谢、氧化应激和炎症等过程;Kir6.2 亚基构成的 K<sub>ATP</sub> 通道主要表达于心肌细胞、神经元和胰岛  $\beta$  细胞等,参与调节能量代谢异常下的细胞电生理和兴奋性。有研究表明,PAECs 和 PASMCs 上均有 K<sub>ATP</sub> 通道表达,并且主要由 Kir6.1/SUR2B 构成<sup>[12]</sup>。在生理条件下,由于细胞膜上 ATP 的存在,K<sub>ATP</sub> 通道基本处于关闭状态,而在缺血缺氧等病理因素刺激下可代偿性开放,调节细胞能量代谢,减轻细胞损伤,是重要的自身保护机制。PAECs 和 PASMCs 上的 K<sub>ATP</sub> 通道除了作为能量代谢感受器调节细胞兴奋性和能量代谢影响细胞诸多功能外<sup>[13]</sup>,还参与调节 PAECs 功能、维持血管通透性、调节血管张力等作用。尼可地尔是一种 K<sub>ATP</sub> 通道开放剂,具有双重作用机制,一是通过开放 K<sub>ATP</sub>

通道,使细胞内钾离子外流,细胞膜电位发生超极化,同时缩短动作电位持续时间,抑制电位依赖的 Ca<sup>2+</sup>内流,细胞内 Ca<sup>2+</sup>减少而使血管平滑肌松弛和血管舒张;二是发挥硝酸酯样作用,激活鸟苷酸环化酶 (cGMP),使细胞内环鸟苷酸(GMP)增多和细胞内 Ca<sup>2+</sup>减少,使血管平滑肌松弛。因此尼可地尔可调控细胞内外离子通透性和发挥舒张血管的作用,具有稳定而可靠的抗心绞痛的作用<sup>[14]</sup>。目前针对 K<sub>ATP</sub> 通道开放剂在肺循环系统中的作用,本课题组和既往研究表明,开放 K<sub>ATP</sub> 通道可抑制 ET-1 诱导的人 PASMCs 增殖并促进其凋亡<sup>[15]</sup>,抑制低氧诱导的肺动脉高压大鼠 PASMCs 增殖、延缓肺血管重构<sup>[11]</sup>,并且尼可地尔可保护缺氧诱导的人 PAECs 凋亡<sup>[16-17]</sup>,降低大鼠 RVSP 升高和改善肺血管重构<sup>[18]</sup>。

野百合碱在体内经肝脏代谢成为有生物活性的脱氢野百合碱,选择性地引起肺动脉内皮细胞损伤和凋亡、平滑肌细胞增殖和炎症细胞浸润等病理变化,导致肺小动脉中膜增厚和肌化增多,诱导肺动脉血管重构,是动物研究中常用的 PAH 模型。本研究中,野百合碱能成功诱导小鼠 PAH 模型,表现为 RVSP 和右心肥厚指数显著增高,右室心肌细胞损伤,肺小动脉中膜增厚,部分和完全肌化动脉比例增加。这些结果表明,野百合碱诱导的 PAH 与其对肺血管重构的影响关系密切。然而,K<sub>ATP</sub> 通道开放剂尼可地尔显著改善上述野百合碱诱导所致的肺循环系统结构和功能的病理变化。这一结果提示尼可地尔能通过抑制肺血管重构显著降低野百合碱诱导的 PAH。

本研究结果表明,尼可地尔可显著降低野百合碱诱导的 PAH 小鼠右心收缩压升高和右心肥厚,减轻肺小动脉中膜增厚,抑制肺小动脉完全肌化,减轻右室心肌细胞损伤,抑制肺血管重构。根据本实验和既往研究结果,可以认为,尼可地尔是一种具有应用前景的防治 PAH 的药物,其具体作用机制有待进一步深入研究。

#### [参考文献]

- [1] McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl):D51-59
- [2] Rabinovitch M. Pathobiology of pulmonary hypertension [J]. Annual Review of Pathology, 2007, 2(3):369-399
- [3] 俞砚喆,解卫平,左祥荣,等.尼可地尔对大鼠低氧性肺高压的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版),

- 2012,32(3):364-368
- [4] Zhang Y, Liao S, Yang M, et al. Improved cell survival and paracrine capacity of human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells promote therapeutic potential for pulmonary arterial hypertension [J]. Cell Transplant, 2012, 21(10):2225-2239
- [5] Yu AY, Shimoda LA, Iyer NV, et al. Impaired physiological responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1alpha [J]. J Clin Invest, 1999, 103(5):691-691
- [6] Huh JW, Kim SY, Lee JH, et al. YC-1 attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in mice [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2011, 24(6): 638-646
- [7] Rondelet B, Kerbaul F, Motte S, et al. Bosentan for the prevention of overcirculation-induced experimental pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2003, 107(9): 1329-1335
- [8] Kishimoto Y, Kato T, Ito M, et al. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(3):645-654
- [9] Abe K, Toba M, Alzoubi A, et al. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2010, 121(25):2747-2754
- [10] Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, et al. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension[J]. Nat Rev Cardio, 2011, 8(8):443-455
- [11] Zuo X, Zong F, Wang H, et al. Iptakalim, a novel ATP-sensitive potassium channel opener, inhibits pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation by down-regulation of PKC-alpha[J]. J Biomed Res, 2011, 25(6): 392-401
- [12] Cui Y, Tran S, Tinker A, et al. The molecular composition of K (ATP) channels in human pulmonary artery smooth muscle cells and their modulation by growth[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 26(1):135-143
- [13] Nichols CG. KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism[J]. Nature, 2006, 440(7083):470-476
- [14] Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator therapy: Nitrates and nicorandil[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2016, 30:367-378
- [15] Li QL, Yan XP, Kong H, et al. Iptakalim influences the proliferation and apoptosis of human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(1): 715-720
- [16] Yu Y, Xiao Y, Wang H, et al. Protective effect of nicorandil on hypoxia-induced apoptosis in HPAECs through inhibition of p38 MAPK phosphorylation[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(3):816-820
- [17] Wang H, Zuo X, Wang Q, et al. Nicorandil inhibits hypoxia-induced apoptosis in human pulmonary artery endothelial cells through activation of mitoKATP and regulation of eNOS and the NF-kappaB pathway [J]. Int J Mol Med, 2013, 32(1):187-194
- [18] Sahara M, Sata M, Morita T, et al. Nicorandil attenuates monocrotaline-induced vascular endothelial damage and pulmonary arterial hypertension[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33367

[收稿日期] 2017-02-23

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》在第三届中国学术期刊评价中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”! 本次共有 6448 种中文学术期刊参与评价, 经过综合评价后得到期刊相应的等级, 共计 1939 种学术期刊进入核心期刊区。