



(OSID 码)

· 论著 ·

线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂对冠心病大鼠血脂代谢和血管内皮损伤的影响及相关机制研究

谢玉霞¹, 姜海兵², 杨洁¹, 刘文宁¹, 梁钺¹, 张静¹

【摘要】 背景 线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂是一类扩血管药物, 临床常用于治疗心脑血管疾病, 但其对冠心病患者血脂代谢的影响、对血管内皮损伤的保护作用及相关机制尚不完全明确。**目的** 探讨线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂对冠心病大鼠血脂代谢和血管内皮损伤的影响及机制。**方法** 2018 年 8 月—2019 年 2 月, 将 50 只 6 周龄 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组, 每组 10 只。除对照组外, 其他组大鼠均喂养高脂饲料、腹腔注射垂体后叶素制备冠心病大鼠模型, 低、中、高剂量组大鼠分别按照二氮嗪 3、5、7 mg/kg 进行灌胃治疗, 对照组、模型组大鼠均给予相同体积 0.9% 氯化钠溶液; 五组大鼠均连续给药 14 d。比较五组大鼠治疗前后血脂指标[包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)], 治疗后眼球血 OD₃₄₀ 值及颈动脉血管内皮细胞成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)、血管内皮生长因子(VEGF)相对表达量。**结果** 治疗前模型组及低、中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平高于对照组 ($P<0.05$) ; 治疗前五组大鼠 HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 治疗后模型组及低、中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平高于对照组, 低、中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平低于模型组, 中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平低于低剂量组, 高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平低于中剂量组 ($P<0.05$) ; 治疗后五组大鼠 HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) 。治疗后模型组大鼠眼球血 OD₃₄₀ 值低于对照组, 中、高剂量组大鼠眼球血 OD₃₄₀ 值高于对照组, 低、中、高剂量组大鼠眼球血 OD₃₄₀ 值高于模型组 ($P<0.05$) 。治疗后模型组及低、中剂量组大鼠颈动脉血管内皮细胞 FGF-2 及 VEGF 相对表达量高于对照组, 低、中、高剂量组大鼠颈动脉血管内皮细胞 FGF-2 及 VEGF 相对表达量低于模型组 ($P<0.05$) 。**结论** 线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂可通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶活性而改善冠心病大鼠血脂代谢, 并可通过下调颈动脉血管内皮细胞 FGF-2 及 VEGF 的表达量而减轻血管内皮损伤。

【关键词】 冠心病; 大鼠; 线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂; 血脂; 内皮损伤

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.011

谢玉霞, 姜海兵, 杨洁, 等. 线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂对冠心病大鼠血脂代谢和血管内皮损伤的影响及相关机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (5) : 56-60. [www.syxf.net]

XIE Y X, JIANG H B, YANG J, et al. Impact and related mechanism of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel openers on blood lipid metabolism and vascular endothelial injury in rats with coronary heart disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (5) : 56-60.

Impact and Related Mechanism of Mitochondrial ATP-sensitive Potassium Channel Openers on Blood Lipid Metabolism and Vascular Endothelial Injury in Rats with Coronary Heart Disease XIE Yuxia¹, JIANG Haibing², YANG Jie¹, LIU Wenning¹, LIANG Cheng¹, ZHANG Jing¹

1. The Second Department of Cardiology, the Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

2. The Fourth Department of Cardiology, the Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding author: JIANG Haibing, E-mail: nextlife7@163.com

【Abstract】 Background Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel openers, as a kind of vasodilators, is commonly used in the clinical treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases, however its impact and related mechanism on blood lipid metabolism and vascular endothelial injury in patients with coronary heart disease are not yet clear.

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (2017D01C171) ; 新疆医科大学附属医院中医内科学 (ZYY2019ZD03)

1.830000 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学附属医院中医内科学二科 2.830000 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学附属医院中医内科学四科

通信作者: 姜海兵, E-mail: nextlife7@163.com

Objective To investigate the impact and related mechanism of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel openers on blood lipid metabolism and vascular endothelial injury in rats with coronary heart disease. **Methods** From August 2018 to February 2019, a total of 50 6-week-old SD rats were randomly divided into control group, model group, low-dose group, medium-dose group and high-dose group, with 10 cases in each group. Rats in model group, low-dose group, medium-dose group and high-dose group were fed with high-fat diet and intraperitoneal injection of pituitrin to prepare the models of coronary heart disease, moreover rats in low-dose group, medium-dose group and high-dose group were given intragastric administration of low-dose (3 mg/kg), medium-dose (5 mg/kg) and high-dose (7 mg/kg) diazoxide for 14 days, respectively, while rats in control group and model group were given 0.9% sodium chloride solution with same volume for 14 days. The blood lipid parameters (including TC, TG, LDL-C, HDL-C) before and after treatment, eyeball blood OD₃₄₀ value, relative expression quantity of FGF-2 and VEGF of carotid vascular endothelial cells after treatment were compared in the five groups. **Results** TC, TG and LDL-C in model group, low-dose group, medium-dose group and high-dose group were statistically significantly higher than those in control group before treatment ($P<0.05$); there was no statistically significant difference in HDL-C in the five groups before treatment ($P>0.05$); after treatment, TC, TG and LDL-C in model group, low-dose group, medium-dose group and high-dose group were statistically significantly higher than those in control group, TC, TG and LDL-C in low-dose group, medium-dose group and high-dose group were statistically significantly lower than those in model group, TC, TG and LDL-C in medium-dose group and high-dose group were statistically significantly lower than those in low-dose group, TC, TG and LDL-C in high-dose group were statistically significantly lower than those in medium-dose group ($P<0.05$); but there was no statistically significant difference in HDL-C in the five groups after treatment ($P>0.05$). After treatment, eyeball blood OD₃₄₀ value in model group was statistically significantly lower than that in control group, eyeball blood OD₃₄₀ value in medium-dose group and high-dose group was statistically significantly higher than that in model group, respectively, eyeball blood OD₃₄₀ value in low-dose group, medium-dose group and high-dose group was statistically significantly higher than that in model group, respectively ($P<0.05$). After treatment, relative expression quantity of FGF-2 and VEGF of carotid vascular endothelial cells in model group, low-dose group and medium-dose group was statistically significantly higher than that in control group, respectively, meanwhile relative expression quantity of FGF-2 and VEGF of carotid vascular endothelial cells in low-dose group, medium-dose group and high-dose group was statistically significantly lower than that in model group, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel openers can improve the blood lipid metabolism through inhibition of the reductase activity of HMG-CoA in rats with coronary heart disease, as well as reduce the vascular endothelial injury through down-regulating the expressions of FGF-2 and VEGF of carotid vascular endothelial cells.

【Key words】 Coronary disease; Rats; Mitochondrial ATP sensitive potassium channel opener; Blood lipid; Hyperlipidemia

冠心病属于缺血性心脏病,是指冠状动脉粥样硬化致使管腔狭窄或闭塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而引发的心脏病。有研究表明,年龄、吸烟、血压、血脂有关成分、代谢相关因子、炎症因子、基因多态性、心理因素等与冠心病发生密切相关,其中血脂异常是诱发冠心病的一个重要因素^[1]。目前,临床针对冠心病除采用扩张血管药物对症治疗外,还需给予控制心率、血脂、血糖等病因治疗。据《全球疾病负担研究》报道,冠心病是全球人类死亡的首要原因^[2]。近年临床研究表明,多数冠心病患者伴严重高血脂及血管内皮损伤,因此调节血脂、减轻血管内皮损伤至关重要^[3-4]。线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂是一种可延缓冠心病病情发展的有效药物,其对心肌缺血及再灌注损伤具有有效的保护作用^[5]。二氮嗪是一种典型的线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂,常用于冠心病的临床治疗^[6-7],但其对血脂和血管内皮损伤影响及作用机制的报道相对较

少。本研究旨在探讨线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂对冠心病大鼠血脂代谢和血管内皮损伤的影响及机制,以为临床研究提供依据,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 2018年8月—2019年2月,选取6周龄健康清洁级SD大鼠50只,雌雄各半,平均体质量(180 ± 20)g,由新疆医科大学动物实验中心提供,动物合格证号:SYXK(x-2019-00002)。50只大鼠均在新疆医科大学附属中医医院实验室适应性饲养5d,室温20~23℃,人工光照,阴暗各12h,自由饮食。

1.2 主要药物、仪器 二氮嗪(上海博顿生物化工有限公司生产)、垂体后叶素(安徽宏业药业有限公司生产)、成纤维细胞生长因子2(FGF-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、 β -actin抗体、山羊抗鼠二抗(武汉三鹰生物技术有限公司生产);HITACHI17080全自动生化分析仪(上海曼普生物科技有限公司生产)。

1.3 实验方法 将 50 只 6 周龄大鼠随机分为对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组, 每组 10 只。除对照组外, 其他组大鼠均喂养高脂饲料 (包含胆固醇 1.0%, 蛋黄粉 5.0%, 猪油 10.0%, 胆酸钠 0.5%, 基础饲料 83.5%) 6 周, 而后腹腔注射垂体后叶素 6 U/kg, 1 次/d, 持续 3 d, 进行造模。造模结束后, 低、中、高剂量组大鼠分别按照二氮嗪 3、5、7 mg/kg 进行灌胃治疗, 1 次/d, 而对照组、模型组大鼠给予相同体积 0.9% 氯化钠溶液, 1 次/d; 5 组大鼠均连续给药 14 d。

1.4 标本采集 治疗后处死所有大鼠并采集其颈总动脉标本, 以 4% 多聚甲醛溶液固定 24 h, 用石蜡包埋标本后连续切片, 按照以下步骤进行 HE 染色: 将石蜡切片置入烘箱 (温度 60 ℃) 烤 1~2 h → 石蜡切片常规予以二甲苯, 乙醇溶液脱蜡至水 → 苏木精染 10 min → 流水冲洗, 去余色 → 0.7% 盐酸乙醇分化数秒钟 → 流水冲洗, 切片变蓝约 15 min → 95% 乙醇溶液冲洗 30 s → 酒精性伊红染 30 s → I 95% 乙醇溶液冲洗 30 s → II 95% 乙醇溶液冲洗 30 s → I 100% 乙醇溶液冲洗 30 s → II 100% 乙醇溶液冲洗 30 s → 石碳酸二甲苯冲洗 30 s → I 二甲苯浸泡 30 s → II 二甲苯浸泡 30 s → 中性树胶封固, 最后置于光镜下观察。

1.5 观察指标

1.5.1 血脂指标 分别于治疗前后采集五组大鼠眼角静脉丛血 2 ml, 室温静置 4 h, 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm), 取上清液, 利用全自动生化分析仪检测血脂指标, 包括总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。

1.5.2 羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶活性 治疗后摘除五组大鼠眼球并取血 5 ml 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm), 取上清液 800 μl, 而后依次加入还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 100 μl、反应缓冲液 (包括 0.2 mol/L KCl、0.16 mol/L K₂HPO₄、4 mmol/L EDTA 和 10 mmol/L 二硫苏糖醇) 100 μl, 反应总体积为 1 ml, 先进行 37 ℃ 预温浴 20 min, 而后采用紫外分光光度法检测 OD₃₄₀ 值, OD₃₄₀ 值越高提示 HMG-CoA 还原酶活性越弱, 反之活性越强。

1.5.3 颈动脉血管内皮细胞 FGF-2 及 VEGF 相对表达量 治疗后在无菌条件下取五组大鼠颈动脉组织, 加入裂解液和蛋白酶抑制剂后于 4 ℃ 匀浆后继续裂解 30 min, 12 000 r/min 离心 5 min (离心半径 10 cm), 提取总蛋白; BCA 蛋白定量后进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE), 转膜, 用 5% 的脱脂牛奶对聚偏二氟乙烯 (PVDF) 凝胶电泳膜封闭 2 h, 而后以稀释后的 β-actin、FGF-2 及 VEGF 一抗于 4 ℃ 孵育过夜, 洗膜后室温孵育二抗 1.5 h, 洗膜后将 PVDF

膜浸入发光液, 曝光并拍照, 采用 Western blotting 法进行检测, 并使用 Image J 软件对曝光结果进行定量分析。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 五组大鼠治疗前血脂指标比较 治疗前五组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗前五组大鼠 HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前模型组及低、中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

表 1 五组大鼠治疗前血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 1 Comparison of blood lipid parameters in the five groups before treatment

组别	只数	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	10	1.34 ± 1.13	0.61 ± 1.10	0.19 ± 0.91	0.55 ± 1.21
模型组	10	2.10 ± 1.19 ^a	0.84 ± 1.18 ^a	0.59 ± 1.16 ^a	0.60 ± 0.97
低剂量组	10	1.98 ± 1.24 ^a	0.83 ± 1.11 ^a	0.60 ± 0.92 ^a	0.58 ± 1.16
中剂量组	10	2.08 ± 0.88 ^a	0.79 ± 1.13 ^a	0.61 ± 0.94 ^a	0.49 ± 1.15
高剂量组	10	2.00 ± 0.97 ^a	0.81 ± 1.09 ^a	0.57 ± 1.18 ^a	0.62 ± 0.99
<i>F</i> 值		75.113	31.040	62.453	1.772
<i>P</i> 值		0.001	0.018	0.001	0.211

注: TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

2.2 五组大鼠治疗后血脂指标比较 治疗后五组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后五组大鼠 HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后模型组及低、中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平高于对照组, 低、中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平低于模型组, 中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平低于低剂量组, 高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平低于中剂量组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 五组大鼠治疗后眼球血 OD₃₄₀ 值比较 治疗后五组大鼠眼球血 OD₃₄₀ 值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后模型组大鼠 OD₃₄₀ 值低于对照组, 中、高剂量组大鼠 OD₃₄₀ 值高于对照组, 低、中、高剂量组大鼠 OD₃₄₀ 值高于模型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 五组大鼠治疗后颈动脉血管内皮细胞 FGF-2 及 VEGF 相对表达量比较 治疗后五组大鼠颈动脉血管内皮细胞 FGF-2 及 VEGF 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后模型组及低、中剂量组大鼠颈动脉血管内皮细胞 FGF-2 及 VEGF 相对表达量高

于对照组,低、中、高剂量组大鼠颈动脉血管内皮细胞 FGF-2 及 VEGF 相对表达量低于模型组,差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 4、图 1)。

表 2 五组大鼠治疗后血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 2 Comparison of blood lipid parameters in the five groups after treatment

组别	只数	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	10	1.41 ± 1.08	0.70 ± 1.13	0.17 ± 1.01	0.54 ± 2.18
模型组	10	4.50 ± 2.11 ^a	3.93 ± 1.16 ^a	2.68 ± 0.93 ^a	0.58 ± 1.81
低剂量组	10	3.60 ± 0.81 ^{ab}	2.98 ± 0.63 ^{ab}	1.56 ± 1.07 ^{ab}	0.56 ± 1.69
中剂量组	10	2.50 ± 1.12 ^{abc}	2.01 ± 1.15 ^{abc}	0.89 ± 1.10 ^{abc}	0.47 ± 1.72
高剂量组	10	1.90 ± 1.04 ^{abcd}	1.46 ± 0.81 ^{abcd}	0.46 ± 1.08 ^{abcd}	0.63 ± 2.08
F 值		20.190	71.353	375.844	2.390
P 值		0.034	0.011	0.001	0.120

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与低剂量组比较,^c $P<0.05$;与中剂量组比较,^d $P<0.05$

表 3 五组大鼠治疗后眼球血 OD₃₄₀ 值比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 3 Comparison of eyeball blood OD₃₄₀ in the five groups after treatment

组别	只数	OD ₃₄₀ 值
对照组	10	0.45 ± 4.32
模型组	10	0.24 ± 3.67 ^a
低剂量组	10	0.42 ± 4.11 ^b
中剂量组	10	0.63 ± 4.87 ^{ab}
高剂量组	10	0.70 ± 3.98 ^{ab}
F 值		29.026
P 值		0.011

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$

表 4 五组大鼠治疗后颈动脉血管内皮细胞 FGF-2 及 VEGF 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

Table 4 Comparison of relative expression quantity of FGF-2 and VEGF of carotid vascular endothelial cells in the five groups after treatment

组别	只数	FGF-2	VEGF
对照组	10	20.63 ± 2.12	24.57 ± 1.13
模型组	10	106.95 ± 3.23 ^a	100.66 ± 2.97 ^a
低剂量组	10	68.80 ± 2.76 ^{ab}	74.93 ± 1.68 ^{ab}
中剂量组	10	56.77 ± 2.97 ^{ab}	63.74 ± 1.03 ^{ab}
高剂量组	10	25.56 ± 2.46 ^b	30.65 ± 2.37 ^b
F 值		570.478	1103.593
P 值		0.024	0.011

注:FGF-2=成纤维细胞生长因子 2, VEGF=血管内皮生长因子;与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$

3 讨论

冠心病是指冠状动脉粥样硬化导致管腔狭窄或闭塞,进而出现心肌缺血、缺氧或坏死而引发的心脏病。研究表明,血脂异常是诱发心血管事件的危险因素,血



注:FGF-2=成纤维细胞生长因子 2, VEGF=血管内皮生长因子

图 1 五组大鼠 Western blotting 检测结果

Figure 1 Western blotting detection results in the five groups

脂指标长期升高会破坏动脉完整性,导致血管破损,若血小板及血脂长期聚集于破损处或发生钙化,则会导致动脉管腔狭窄甚至闭塞,进而导致心脏病发生^[8-9]。二氮嗪是一种线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂,现已广泛用于冠心病的治疗,但其对血脂和血管内皮损伤影响的相关报道相对较少^[10]。本研究通过构建冠心病大鼠模型,探究线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂对冠心病大鼠血脂代谢及血管内皮损伤的影响及机制。

高胆固醇血症、高甘油三酯血症与冠心病存在一定关联^[11]。高甘油三酯血症是冠心病的独立危险因素,LDL-C、TG、TC 水平异常升高可诱发心血管斑块形成,长期积累加之肢体活动等可进一步导致斑块破裂,继而发生严重的心血管事件^[12]。HMG-CoA 还原酶是人体生物合成血脂过程中的限速酶,可催化底物 HMG-CoA 生成甲羟戊酸,是体内合成胆固醇的限速步骤,因此 HMG-CoA 还原酶活性与血脂水平密切相关,也是调节血脂药物的重要作用靶点^[13-14]。本研究结果显示,治疗前模型组和低、中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平高于对照组,提示冠心病大鼠造模成功。治疗后模型组与低、中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平均高于对照组,低、中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平均低于模型组,中、高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平均低于低剂量组,高剂量组大鼠 TC、TG、LDL-C 水平均低于中剂量组,但五组大鼠 HDL-C 水平间无差异,可见二氮嗪可明显降低冠心病大鼠 LDL-C、TG、TC 水平,但不明显改变 HDL-C 水平。另外,治疗后模型组大鼠 OD₃₄₀ 值低于对照组,中、高剂量组大鼠 OD₃₄₀ 值高于对照组,低、中、高剂量组大鼠 OD₃₄₀ 值高于模型组,表明该药物可通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性达到降血脂的作用。

在血管形成过程中,有诸多血管生长因子如 FGF-2、VEGF 参与调节。FGF-2 可刺激蛋白酶原活化因子与内皮细胞分泌蛋白酶,导致血管基底膜降解,使细胞侵入周围基质,从而形成新的、具有空腔的血管。VEGF

能够特异性促进血管内皮细胞分裂及增殖,促进血管生成,增强血管通透性,使血管内成分渗漏,但 FGF-2、VEGF 过表达可导致血管内皮破损^[15-16]。本研究结果显示,治疗后低、中、高剂量组大鼠 FGF-2、VEGF 相对表达量低于模型组,表明二氮嗪能够明显降低冠心病大鼠 FGF-2 和 VEGF 表达量,提示可通过下调 FGF-2 和 VEGF 表达量达到减轻血管内皮损伤的目的。

综上所述,线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂可通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性而改善冠心病大鼠血脂代谢,并可通过下调颈动脉血管内皮细胞 FGF-2 及 VEGF 的表达量而减轻血管内皮损伤,但本研究并未对 FGF-2 及 VEGF 相关信号通路中其他蛋白的表达进行研究,因此线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放剂对冠心病大鼠的血脂及血管保护作用具体机制还需进一步探讨。

作者贡献:谢玉霞、姜海兵、杨洁进行文章的构思与设计;谢玉霞、杨洁、刘文宁、梁钺进行研究的实施与可行性分析;谢玉霞、梁钺、张静进行数据收集、整理、分析;杨洁、刘文宁、张静进行结果分析与解释;谢玉霞撰写论文,进行论文的修订;谢玉霞、姜海兵负责文章的质量控制及审校;姜海兵对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 康文娥,阴赅茜.血清同型半胱氨酸和血脂水平与不同类型老年冠心病患者的相关性分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(6):642-645.DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2018.06.022.
- [2] 王宁宁,杨晓珊,张宏召,等.脑梗死患者血脂组分与同型半胱氨酸血症关系[J].中国公共卫生,2016,32(10):1412-1414.DOI:10.11847/zgggws2016-32-10-30.
- [3] 梁伟杰,陈景福,宋明才,等.活性氧与 ATP 敏感性钾离子通道的相互作用参与高糖对 H9c2 心肌细胞的损伤[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(11):1081-1088.
- [4] 陈秋萍,黄赛赛,周伟伟,等.PI3K/Akt 在线粒体 ATP 敏感性钾离子通道开放抑制缺氧复氧大鼠心肌微血管内皮细胞 FKN 表达中的作用[J].解剖学报,2012,43(6):778-783.DOI:10.3969/j.issn.0529-1356.2012.06.011.
- [5] ZHOU W, MARINELLI F, NIEF C, et al. Atomistic simulations indicate the c-subunit ring of the F1Fo ATP synthase is not the mitochondrial permeability transition pore[J]. Elife, 2017, 6: e23781. DOI: 10.7554/eLife.23781.
- [6] ARABIAN M, ABOUTALEB N, SOLEIMANI M, et al. Activation of mitochondrial KATP channels mediates neuroprotection induced by chronic morphine preconditioning in hippocampal CA-1 neurons following cerebral ischemia[J]. Adv Med Sci, 2018, 63(2): 213-219. DOI: 10.1016/j.advms.2017.11.003.
- [7] ONUKWUFOR JO, STEVENS D, KAMUNDE C. Bioenergetic and volume regulatory effects of mitoKATP channel modulators protect against hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial dysfunction[J]. J Exp Biol, 2016, 219(Pt17): 2743-2751. DOI: 10.1242/jeb.140186.
- [8] 卢令慧,王景,曹愿,等.冠心病复合高血脂状态病证结合动物模型的建立与评价[J].中华中医药杂志,2016,31(5):1816-1821.
- [9] 贾明贤,余婕,张媛,等.冠心病动物模型建立研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2013,15(8):1735-1740. DOI: 10.11842/wst.2013.08.011.
- [10] PECORARO M, CICCARELLI M, FIORDELISI A, et al. Diazoxide improves mitochondrial connexin 43 expression in a mouse model of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): E757. DOI: 10.3390/ijms19030757.
- [11] 陆德琴,陈莹,李涛,等.蛋白激酶 C 在线粒体 ATP 敏感钾通道开放保护肺缺血再灌注损伤中的作用[J].四川大学学报:医学版,2010,41(3):436-440. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2010.03.006.
- [12] 白秀平,李宏亮,杨文英,等.钾离子通道开放剂二氮嗪静脉注射对正常大鼠血糖及胰岛素敏感性的影响[J].中国糖尿病杂志,2016,24(5):455-458. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.05.016.
- [13] GE J, HAN B, HU H, et al. Epigallocatechin-3-O-gallate protects against hepatic damage and testicular toxicity in male mice exposed to di-(2-ethylhexyl) phthalate[J]. J Med Food, 2015, 18(7): 753-761. DOI: 10.1089/jmf.2014.3247.
- [14] 纪昕,王鑫,岳晓乐,等.eNOS、CAV1、PI3K/Akt 信号通路在同型半胱氨酸促进大鼠血管平滑肌细胞迁移、增殖中的作用研究[J].中国全科医学,2017,20(12):1469-1473. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.12.012.
- [15] BEST B, MORAN P, REN B. VEGF/PKD-1 signaling mediates arteriogenic gene expression and angiogenic responses in reversible human microvascular endothelial cells with extended lifespan[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 446(1/2): 199-207. DOI: 10.1007/s11010-018-3286-z.
- [16] SZUBERT S, MOSZYNSKI R, MICHALAK S, et al. The associations between serum VEGF, bFGF and endoglin levels with microvessel density and expression of proangiogenic factors in malignant and benign ovarian tumors[J]. Microvasc Res, 2016, 107(9): 91-96. DOI: 10.1016/j.mvr.2016.06.002.

(收稿日期:2020-01-27;修回日期:2020-04-15)

(本文编辑:李越娜)