

心脑血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001815

心肌阳离子通道与心肌缺血再灌注损伤的研究进展

程全艺, 张世忠

(三峡大学医学院生理与病理生理学教研室, 宜昌 443002)

【摘要】心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)是缺血心肌在恢复血流后常见的并发症。大量研究表明,分布于心肌细胞膜和相关细胞器的一些阳离子通道参与 MIRI 的相关病理生理过程;早期研究发现主要有 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 离子通道参与 MIRI 过程,而近期最新发现瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)也参与 MIRI 过程,并可能成为新的 MIRI 药物干预靶点。本文拟对目前与 MIRI 密切相关的心肌细胞上 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 及 TRP 等阳离子通道在 MIRI 病理生理中的作用作一综述。

【关键词】 Na^+ 离子通道; K^+ 离子通道; Ca^{2+} 离子通道; TRP 通道; 心肌缺血再灌注损伤

【中图分类号】R363.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-01-05

Research progress of myocardial cation channels
and myocardial ischemia reperfusion injury

Cheng Quanyi, Zhang Shizhong

(Teaching and Research Section of Physiology and Pathophysiology,
Medical School of China Three Gorges University)

【Abstract】Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is a common complication of ischemic myocardium after restoring blood flow. A large number of studies have shown that some of the cationic channels distributed in the myocardial cell membrane and related organelles are involved in the related pathophysiological processes of MIRI. Early studies have found that Na^+ , K^+ and Ca^{2+} channels are involved in the MIRI process. Recent studies find that transient receptor potential (TRP) is also involved in MIRI and may be the new interfering target of medicine treatment. This paper aims to review the roles of the myocardial cation channels such as Na^+ , K^+ , Ca^{2+} and TRP in MIRI.

【Key words】 Na^+ channel; K^+ channel; Ca^{2+} channel; transient receptor potential channels; myocardial ischemia-reperfusion injury

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)是指心肌组织细胞在较长时间缺血后再恢复血液灌流,导致该组织反而出现比再灌注前更严重的组织细胞损伤和功能障碍,包括心肌细胞收缩功能降低、冠脉血流下降和血管反应性改变等^[1]。大量研究资料表明, MIRI 与心肌细胞膜上 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)的开闭状态和心肌细胞内外的离子浓度密切相关。

1 Na^+ 通道与 MIRI

心肌细胞膜上的 Na^+ 通道是由 α 、 β_1 、 β_2 和 β_3 4 种亚单位组成的一种典型的电压门控离子通道,根据其传导速度的快慢可以分为快 Na^+ 通道和慢 Na^+ 通道 2 种类型,与心肌细胞的兴奋性和传导性有密切关系。决定心肌细胞传导速度的快钠电流,缺血时在三层心肌细胞的电生理活性和异质性变化是导致传导阻滞和折返发生的重要基础^[2]。此外, Na^+ 在心肌细胞的兴奋、传导和收缩作用的形成过程都有着密切的联系^[3]。

在心肌缺血期, Na^+ 通道会发生部分失活,钠离子通道电流(I_{Na})会降低,这也是导致心肌动作电位时程缩短的原因之一,心肌细胞内的 Na^+ 浓度也会下降, Na^+ 通道激活和失活的时间也随之延长,缺血期间心肌细胞内的钠通道电流(I_{Na})会明显减少,使得心肌细胞传导速度减慢,心肌细胞兴奋性明显降低,并且对除极电流也有很大影响^[4],但在再灌注期间

作者介绍:程全艺, Email: 1738318790@qq.com,

研究方向:心血管生理与药理。

通信作者:张世忠, Email: zhangsz@ctgu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:30872716);湖北省卫生厅科研资助项目(编号:WJ2015MB171)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180704.1050.026.html>
(2018-07-05)

Na⁺通道的激活较快,这时心肌细胞内 Na⁺浓度会逐渐增加,这会加快钠离子与钙离子的交换,同时也会激活电压依赖性的钙离子通道使大量 Ca²⁺内流导致心肌细胞钙超载,最终加重 MIRI^[5];另外再灌注期间,大量 Na⁺内流会使心肌细胞膜去极化,进一步引起水和 Cl⁻内流导致心肌细胞肿胀而加重 MIRI 时心肌细胞的凋亡^[6]。

2 K⁺通道与 MIRI

K⁺通道是广泛存在于细胞膜较复杂的一大类离子通道,属于电压门控性离子通道,主要有延迟整流钾通道(I_K)、内向整流钾通道(I_{K1})、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)敏感性 K 通道(K_{ATP})和钙激活钾通道(K_{Ca})等多种类型的钾离子通道,其中 K_{ATP}和 K_{Ca}在 MIRI 中起着重要的作用^[7]。K_{ATP}和 K_{Ca}是位于心肌细胞膜和线粒体膜上的一类特殊的钾通道。在正常状态下,主要是 I_K、I_{K1}及钠钾泵等活动参与维持心肌细胞正常膜电位,而 K_{ATP}处于关闭状态。在心肌细胞处于缺血缺氧状态时,K_{ATP}和 K_{Ca}参与维持心肌细胞正常膜电位^[8-9]。心肌经过一次或多次反复的短暂缺血再灌注的缺血预处理(ischemic preconditioning,IPC)后,可通过开放线粒体膜上 K_{ATP}和 K_{Ca}通道降低再灌注后心律失常的发生率,减小心肌梗死面积^[10]。

2.1 ATP 敏感性钾通道(KATP)与 MIRI

心肌细胞膜的 K_{ATP}被激活处于开放状态,可以促进心肌细胞内的 K⁺外流,使细胞趋于复极化从而使心肌细胞膜电位趋于稳定和缩短动作电位时程,K⁺外流还可以抑制钙离子通道的激活而阻止心肌细胞的 Ca²⁺内流造成的钙超载来保护心肌细胞^[11];IPC 会激活心肌细胞膜的 K_{ATP}通道开放,K_{ATP}通道开放剂尼可地尔可进一步促进 K_{ATP}通道开放增强 IPC 心肌保护。在 MIRI 时生成大量活性氧(reactive oxygen species,ROS)使呼吸链中的电子迅速漏出使氧化磷酸化脱耦联,使心肌细胞线粒体生成 ATP 减少,同时 ATP/ADP 比率下降又会激活 KATP,减少心肌细胞 ATP 消耗和氧化损伤来保护心肌细胞^[12];心肌细胞线粒体膜上 ATP 敏感性钾通道(mitochondrial membrane ATP-sensitive potassium channels,mK_{ATP})激活会减少 ROS 的生成,从而维持心肌细胞线粒体膜电位的稳定,达到维持和保护心肌细胞线粒体的正常呼吸功能,维持心肌细胞线粒体的能量供应需求,最终达到保护心肌细胞的作用^[13]。mK_{ATP}可作为改善心肌保护的潜在治疗靶点,激活 mK_{ATP}的药物可以改善心肌细胞和全身心脏收缩功能,促进心肌细胞在缺血再灌注损伤时的存活和维持的线粒体功能^[8,14]。

2.2 钙激活钾通道(K_{Ca})与 MIRI

在缺血再灌注(ischemia reperfusion,IR)和 IPC 时会激活心肌细胞线粒体膜上的 K_{Ca},当加入 K_{Ca}激动剂吉多芬可进一步促进 IPC 心肌保护作用,K_{Ca}可以保持线粒体内环境稳定和线粒体膜的完整性,这会维持线粒体正常的氧化供能的生理功能来保护心肌细胞^[15];心肌细胞线粒体膜上 K_{Ca}的激活使 K⁺内流,使线粒体膜去极化,维持线粒体膜电位的稳定和

抑制钙超载,这均可发挥心肌保护作用,同时也会抑制心肌细胞中 ROS 的产生和抑制心肌细胞线粒体通透性转化孔(mitochondrial permeability transition pore,mPTP)的开放来保护心肌细胞作用^[16]。正常情况下,心肌细胞上的 mPTP 处于关闭状态,但当心肌处于 IR 时,Ca²⁺超载、氧自由基大量生成等均可促使该孔开放,这会使心肌细胞的线粒体肿胀和外膜破裂导致心肌细胞凋亡,MIRI 时激活心肌细胞线粒体的 K_{Ca},这会抑制 mPTP 的开放来防止心肌的线粒体损伤和维持线粒体膜电位,从而维持心肌细胞的正常代谢和生理功能;K_{Ca}通道激活也可以维持 MIRI 时心肌细胞线粒体的氧化供能,增强心肌细胞的呼吸作用来维持心肌细胞正常生理功能的能量需求。细胞膜上的 K_{Ca}通道开放也具有有效的心脏保护作用,细胞膜 K_{Ca}激活可减少 MIRI 时的心肌梗死,促进心肌细胞的存活,并改善严重缺血性损伤后的心脏和血管功能^[17]。

3 Ca²⁺通道与 MIRI

Ca²⁺通道普遍存在于心肌细胞,心肌细胞存在 B 型、L 型和 T 型 3 种钙通道,其中 B 型钙通道即背景钙通道,是一种静息钙通道,L 型钙通道是心肌细胞兴奋时 Ca²⁺内流的主要方式,L 型钙电流是构成心肌细胞动作电位平台期的基础,与有效不应期的长短也有关系,在心肌细胞的收缩过程中 Ca²⁺也起着重要的作用;T 型钙通道主要与维持心肌细胞的自律性有密切关系^[18],T 型钙通 Ca²⁺也参与心肌起搏细胞的动作电位 4 期自动去极化过程,决定了心肌细胞的自律性^[19-20]。

MIRI 时,糖酵解作用增强引起心肌细胞内酸中毒,再灌注时细胞外 pH 趋于正常,与胞内形成 pH 跨膜梯度,导致氢钠交换作用增强,细胞内 Na⁺水平升高,使 Na⁺-Ca²⁺交换增加,Ca²⁺大量内流造成心肌细胞钙超载;心肌细胞在缺血时会破坏细胞膜结构,再灌注期间生成的氧自由基会引发肌膜脂质的过氧化作用而加重心肌细胞膜的损伤,从而使心肌细胞膜对 Ca²⁺的通透性增加,心肌细胞的 Ca²⁺内流造成钙超载而加重心肌细胞的损伤与凋亡^[20-21];MIRI 时心肌细胞的 L 型钙通开放延长,开放概率增加和通道电流增大均可以促进钙超载,大量的 Ca²⁺会进入并聚集在心肌细胞的线粒体内,从而抑制心肌细胞的氧化磷酸化作用减少 ATP 的生成,最终导致心肌细胞的损伤和凋亡^[14,22]。心肌细胞发生钙超载时,线粒体内的 Ca²⁺增加而破坏线粒体的氧化呼吸功能,不能产生足够 ATP 维持心肌细胞的能量供应;钙超载使心肌细胞的 mPTP^[23],此时 Ca²⁺会进入并聚集在心肌细胞的线粒体内,从而抑制心肌细胞的氧化磷酸化作用,这两种情况都会加重 MIRI 时心肌细胞的凋亡或坏死^[21,24];心肌细胞发生钙超载时会激活 Ca²⁺/钙调蛋白依赖性激酶 II (Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II,CaMK II),细胞 Ca²⁺浓度升高可以促进 Ca²⁺/钙调素的复合物与 CaMK II 的结合并增加 CaMK II 的活性^[25],CaMK II 会促进 Ca²⁺进入细胞质加重心肌细胞和线粒体的 Ca²⁺负荷诱导 MIRI 时心肌细胞的损伤,抑制 CaMK II 可以增加心肌细胞在 IR 中的功能恢复并减少心肌细胞的凋亡和坏死^[22,26]。

4 TRP 通道与 MIRI

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)蛋白超家族是在哺乳动物细胞中表达的非选择性阳离子通道, TRP 通道超家族成员都具有明显的序列同源性和结构相似性, 根据序列同源性可分成 7 个亚家族, 即 TRPC、TRPV、TRPM、TRPN、TRPA、TRPP 和 TRPML。其中有 3 个亚族具有氧化应激作用的成员, 即参与细胞增殖和氧化诱导细胞死亡的 TRPM 亚家族; 以介导细胞质 Ca^{2+} 内流为特征的 TRPC 亚家族; 以及由化学、机械和物理刺激激活的 TRPV 亚家族^[27-28]。其中主要是 TRPM、TRPC 和 TRPV 与心肌 IR 有着密切的关系^[29]。

TRPM2 通道可以介导 Ca^{2+} 进入细胞内, 增加 ROS 或细胞炎性因子的产生来参与 MIRI 时心肌细胞的病理生理过程。尽管许多研究表明 TRPM2 在 IR 损伤中发挥有害作用, 但最近的研究也指出, TRPM2 在心脏免受 IR 损伤有一定的保护作用^[29-30]。一方面, IR 时, TRPM2 作为 Ca^{2+} 通透性离子通道, 通过增加心肌细胞内 Ca^{2+} 而引起钙超载作用, 这会造成心肌细胞的线粒体功能障碍, 不仅减少心肌细胞 ATP 产生, 还会促进半胱天冬酶级联诱导的心肌细胞线粒体自噬和凋亡反应^[31]。另一方面, TRPM2 通道的激活还可以维持心肌细胞的生存能力, 并防止氧化应激后的心肌细胞的损伤。在 MIRI 时, ①依赖于 TRPM2 的 Ca^{2+} 进入心肌细胞可以调节低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)的表达, HIF 增强许多靶基因的表达, 包括能量代谢、抗氧化作用和线粒体自噬等基因的表达, 这些均可以保护 MIRI 时心肌细胞的生理功能^[24, 28]。②在敲除 TRPM 通道的大鼠发生 IR 时, 在氧化应激后 Ca^{2+} 内流减少, Bcl-2 凋亡相关蛋白中的 BNIP3 基因的表达增加, BNIP3 通过促进 mPTP 的开放和线粒体的损伤诱导心肌细胞的凋亡, 并伴随着超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)抗氧化活性的降低, 使心肌细胞对 ROS 升高的耐受性降低, 最终使心肌细胞的凋亡增加^[24]。③最近的研究表明, TRPM2 介导的 Ca^{2+} 进入会增强线粒体的供能作用, 抑制 mPTP 开放, 维持心肌细胞的线粒体膜电位的稳定性, 保护心肌细胞线粒体的正常氧化供能的生理功能, 最终达到保护心肌免受 IR 的氧化损伤作用。④TRPM2 介导的 Ca^{2+} 进入心肌细胞可以活化钙离子依赖性传导途径(如 Pyk2、RACK1), 使 ROS 产生减少, 增强 MIRI 时心肌细胞对 ROS 的耐受性来保护心肌免受 IR 损伤。最后, 缺少 TRPM2 的心肌细胞在 IR 时会导致线粒体功能障碍, 使心肌细胞线粒体不能生成足够的能量, 最终加重心肌细胞氧化应激所致的 IR 损伤^[32-33]。

最近一些研究也指出 TRPC3 和 TRPV4 也与 MIRI 有一定的关系。TRPC3 通过容量性钙内流(capacitative calcium entry, CCE)介导 Ca^{2+} 内流促进 IR 时心肌细胞的损伤, TRPC3 的开放增加了心肌细胞对 IR 后的钙超载的敏感性而促进细胞凋亡^[34], TRPC3 和 CCE 参与 MIRI 过程中心肌细胞的病理生理过程。研究表明, CCE 抑制剂 SKF96365 处理心肌细胞可显著改善 IR 后的细胞损伤, 即抑制 CCE 可以明显降低 MIRI 时 Ca^{2+} 超载造成的心肌细胞损伤和凋亡; 钙蛋白酶抑制剂

PD150606 可以明显降低 TRPC3 过度表达的心肌细胞中的蛋白酶裂解和细胞凋亡, 这表明通过 TRPC3 介导的 CCE 可能在 IR 之后增加钙蛋白酶活性促进心肌细胞的凋亡作用^[27, 35]。TRPV4 通道广泛分布于包括心脏和血管的各种器官和组织中, 它可以被各种物理和化学刺激包括低渗刺激、细胞肿胀和花生四烯酸内源性代谢物等激活, 这些刺激可能在 IR 条件下增强^[36]。研究指出, 选择性 TRPV4 拮抗剂 HC-067047 或 TRPV4 敲除处理后会显著改善心肌 IR 损伤, 如梗死面积减小, 再灌注后 24 h 肌钙蛋白 T 水平降低使心功能得到改善^[37]。用 HC-067047 处理 IR 的心肌细胞时, 脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling, TUNEL)阳性心肌细胞减少, 凋亡相关蛋白因子 Bax/Bcl-2 比率和半胱氨酸蛋白酶-3 都减少, 即 TRPV4 拮抗剂可以保护 MIRI 时心肌细胞的损伤^[38]。此外有研究发现, TRPV4 拮抗剂 HC-067047 在 MIRI 中对心肌细胞的保护作用被再灌注损伤补救激酶(reperfusion injury salvage kinase, RISK)通路特异性药物阻断剂所阻断, 表明 TRPV4 阻断剂对心脏保护作用是由 RISK 途径介导的^[39]。

5 MIRI 中参与 KATP 调控的阳离子

Mg^{2+} 和 Zn^{2+} 可通过调节 KATP 参与 MIRI。研究表明, Mg 作为预处理剂参与 KATP 通道开放剂二氮嗪在缺血预适应时的心肌保护作用, 因此 Mg 作为预处理剂时诱导线粒体 KATP 通道的开放来减少 MIRI 时心肌细胞的损伤^[40]。另外, 锌也可以激活 mKATP 通道的开放来保护 MIRI 时的心肌细胞; Zn^{2+} 通过开放 KATP 通道可增加心肌细胞线粒体中糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)的磷酸化而失活, 抑制 GSK-3 β 的活性可以阻止 mPTP 的开放来保护心肌细胞线粒体功能, 所以抑制 GSK-3 β 的活性是锌作为预处理剂在 MIRI 时保护心肌细胞的重要机制^[41]。

6 小结与展望

综上所述, 目前发现参与心肌 IR 损伤的阳离子通道主要有 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 TRP 通道。TRP 通道家族成员较多, 与心肌 IR 损伤的关系比较复杂, 关于 TRP 通道在 MIRI 中的作用有望成为 MIRI 时心肌损伤与保护的热点之一。此外, 其他阳离子如 Mg^{2+} 和 Zn^{2+} 等对参与 MIRI 病理生理过程的相关阳离子通道的调控作用也有可能成为 MIRI 发生机制的一个研究方向。

参 考 文 献

- [1] Hu J, Gu XY, Meng Y, et al. Effect of dexmedetomidine postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury and inflammatory response in diabetic rats[J]. Journal of Southern Medical University, 2017, 37(11): 1506-1511.

- [2] Yang CK, Yang SQ, Tan ST. Effects of cardioplegia with tetrodotoxin on intracellular sodium overload of ischemia/reperfusion cardiomyocytes[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2009, 25(1): 23–26.
- [3] Pinet C, Le Grand B, John GW, et al. Thrombin facilitation of voltage-gated sodium channel activation in human cardiomyocytes: implications for ischemic sodium loading[J]. Circulation, 2002, 106(16): 2098–2103.
- [4] Huber JD, Bentzen J, Boyer SJ, et al. Identification of a potent sodium hydrogen exchanger isoform 1(NHE1) inhibitor with a suitable profile for chronic dosing and demonstrated cardioprotective effects in a preclinical model of myocardial infarction in the rat[J]. J Med Chem, 2012, 55(16): 7114–7140.
- [5] Blokhin IO, Vlasov TD, Galagudza MM, et al. Role of sodium–calcium exchanger in the myocardial protection against ischemia–reperfusion injury[J]. Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova, 2008, 94(3): 284–292.
- [6] Lv Y, Ren Y, Sun L, et al. Protective effect of Na⁺/Ca²⁺ exchange blocker KB-R7943 on myocardial ischemia–reperfusion injury in hypercholesterolemic rats[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 66(2): 357–363.
- [7] Oldenburg O, Yang XM, Krieg T, et al. P1075 opens mitochondrial K_{ATP} channels and generates reactive oxygen species resulting in cardioprotection of rabbit hearts[J]. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35(9): 1035–1042.
- [8] Oldenburg O, Cohen MV, Yellon DM, et al. Mitochondrial K_{ATP} channels: role in cardioprotection[J]. Cardiovasc Res, 2002, 55(3): 429–437.
- [9] Gross GJ, Peart JN. KATP channels and myocardial preconditioning: an update[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(3): H921–H930.
- [10] Ribeiro GB, Santos EBD, Bona SR, et al. The effects of local ischemic preconditioning and topical hypothermia in renal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Acta Cir Bras, 2017, 32(10): 816–826.
- [11] Meng LM, Ma HJ, Guo H, et al. The cardioprotective effect of naringenin against ischemia–reperfusion injury through activation of ATP-sensitive potassium channel in rat[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2016, 94(9): 973–978.
- [12] Yang HQ, Foster MN, Jana K, et al. Plasticity of sarcolemmal K_{ATP} channel surface expression: relevance during ischemia and ischemic preconditioning[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310(11): H1558–1566.
- [13] Youssef N, Campbell S, Barr A, et al. Hearts lacking plasma membrane K_{ATP} channels display changes in basal aerobic metabolic substrate preference and AMPK activity[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 313(3): H469–478.
- [14] Ishida H, Hirota Y, Genka C, et al. Opening of mitochondrial K_{ATP} channels attenuates the ouabain-induced calcium overload in mitochondria[J]. Circ Res, 2001, 89(10): 856–858.
- [15] Clements RT, Terentyev D, Sellke FW. Ca²⁺-activated K⁺ channels as therapeutic targets for myocardial and vascular protection[J]. Circ J, 2015, 79(3): 455–462.
- [16] Bentzen BH, Osadchii O, Jespersen T, et al. Activation of big conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels(BK) protects the heart against ischemia–reperfusion injury[J]. Pflugers Arch, 2009, 457(5): 979–988.
- [17] Yang Q, Underwood MJ, He GW. Calcium-activated potassium channels in vasculature in response to ischemia–reperfusion[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(2): 109–115.
- [18] Yamamura H, Cole WC, Kita S, et al. Overactive bladder mediated by accelerated Ca²⁺ influx mode of Na⁺/Ca²⁺ exchanger in smooth muscle[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 305(3): C299–308.
- [19] Hardy N, Viola HM, Johnstone VP, et al. Nanoparticle-mediated dual delivery of an antioxidant and a peptide against the L-type Ca²⁺ channel enables simultaneous reduction of cardiac ischemia–reperfusion injury[J]. ACS Nano, 2015, 9(1): 279–289.
- [20] Aldakkak M, Stowe DF, Cheng Q, et al. Mitochondrial matrix K⁺ flux independent of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel opening[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 298(3): C530–541.
- [21] Lishmanov YB, Maslov LN, Mukhomedzyanov AV. Role of beta-adrenoceptors and L-type Ca²⁺-channels in the mechanism of reperfusion-induced heart injury[J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 161(1): 20–23.
- [22] Bell JR, Curl CL, Ip WT, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase inhibition suppresses post-ischemic arrhythmogenesis and mediates sinus bradycardic recovery in reperfusion[J]. Int J Cardiol, 2012, 159(2): 112–118.
- [23] Gutierrez DA, Fernandez-Tenorio M, Ogorodnik J, et al. NO-dependent CaMKII activation during beta-adrenergic stimulation of cardiac muscle[J]. Cardiovasc Res, 2013, 100(3): 392–401.
- [24] Zhan KY, Yu PL, Liu CH, et al. Detrimental or beneficial; the role of TRPM2 in ischemia/reperfusion injury[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2016, 37(1): 4–12.
- [25] Kong LH, Gu XM, Wu F, et al. CaMKII inhibition mitigates ischemia/reperfusion-elicited calpain activation and the damage to membrane skeleton proteins in isolated rat hearts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 491(3): 687–692.
- [26] Zheng D, He D, Lu X, et al. The miR-148a alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice via targeting CaMKIIα[J]. J Cell Mol Immunol, 2016, 32(9): 1202–1206.
- [27] Maier T, Follmann M, Hessler G, et al. Discovery and pharmacological characterization of a novel potent inhibitor of diacylglycerol-sensitive TRPC cation channels[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(14): 3650–3660.
- [28] Ma J, Yang L, Ma Y, et al. Targeting transient receptor potential channels in cardiometabolic diseases and myocardial ischemia reperfusion injury[J]. Curr Drug Targets, 2017, 18(15): 1733–1745.
- [29] Miller BA, Cheung JY. TRPM2 protects against tissue damage following oxidative stress and ischaemia–reperfusion[J]. J Physiol, 2016, 594(15): 4181–4191.
- [30] Miller BA, Hoffman NE, Merali S, et al. TRPM2 channels protect against cardiac ischemia–reperfusion injury: role of mitochondria[J]. J Biol Chem, 2014, 289(11): 7615–7629.
- [31] Wehage E, Eisfeld J, Heiner I, et al. Activation of the cation channel long transient receptor potential channel 2(LTRPC2) by hydrogen peroxide. A splice variant reveals a mode of activation independent of ADP-ribose[J]. J Biol Chem, 2002, 277(26): 23150–23156.
- [32] Miller BA, Wang J, Hirschler-Laszkiewicz I, et al. The second member of transient receptor potential–melastatin channel family protects hearts from ischemia–reperfusion injury[J]. Am J Physiol Heart Circ