

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00663

钠氢交换抑制剂与含钾通道开放剂的超极化停搏保存液合用对移植供心的保护作用

彭昊¹, 李津², 胡英斌², 唐浩², 胡野荣², 周新民^{2*}

1. 第二军医大学长征医院胸心外科, 上海 200003

2. 中南大学湘雅二医院心胸外科, 长沙 410011

[摘要] **目的:**探讨钠氢交换抑制剂(sodium-hydrogen exchange inhibitor, NHEI)能否加强含钾通道开放剂(potassium channel opener, PCO)的超极化停搏保存液对移植供体心脏的保护作用,明确该组合对移植供心的保护程度。**方法:**在晶体液灌注的 Langendorff 模型上平衡 30 min 后,兔心被分为 4 组:(1)Cel 组:继续接受另一个 30 min 的平衡灌注,用 Celsior 液停搏并保存 8 h 然后再灌注 1 h;(2)Pin 组:心脏用 pinacidil(一种 PCO)超极化液停搏并保存,余同 Cel 组;(3)Cel+Car 组:第二个 30 min 平衡期和再灌注时对心脏使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 cariporide(一种 NHEI),余与 Cel 组相同;(4)Pin+Car 组:心脏接受 cariporide 的处理和 PCO 超极化停搏并保存,余同 Cel 组。**结果:**Pin+Car 组供心收缩功能恢复值显著高于 Pin 组 $[(87.4 \pm 11.9)\% \text{ vs } (69.0 \pm 7.2)\%, P < 0.05]$,达到 Cel 组水平 $[(93.4 \pm 5.2)\%, P > 0.05]$ 。Cel 组与 Cel+Car 组间各项指标均没有显著差异。各组间冠脉流量无显著差别。**结论:**NHEI 能显著提高 PCO 超极化停搏液对移植供心的保护效果,二者联合使用的保护效果与 Celsior 液相当。

[关键词] 钠氢交换抑制剂;钾通道开放剂;心脏移植;心肌保存

[中图分类号] R 654.28 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)06-0663-05

Protective effect of hyperpolarized preservation solution combining sodium-hydrogen exchange inhibitor and potassium channel opener on donor heart

PENG Hao¹, LI Jin², HU Ying-bin², TANG Hao², HU Ye-rong², ZHOU Xin-min^{2*}

1. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Cardiothoracic Surgery, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011

[ABSTRACT] **Objective:** To study whether sodium-hydrogen exchange inhibitor(NHEI) can enhance the protective effect of hyperpolarized preservation solution containing potassium channel opener (PCO), and the effect was compared with that of Celsior solution. **Methods:** After equilibrated on a crystalloid-perfused Langendorff model for 30 min, rabbit hearts were divided into four groups: (1) Cel group: receiving another 30 min of equilibration, 8 h cold storage with Celsior solution and 1 h reperfusion; (2) Pin group: arrested and stored with pinacidil (a type of PCO) hyperpolarizing cardioplegia; (3) Cel+Car group: receiving the same treatment as Cel group except that 10 $\mu\text{mol/L}$ cariporide (a type of NHEI) was administered during the second equilibration period and reperfusion; and (4) Pin+Car group: receiving cariporide treatment and hyperpolarized arrest and storage. **Results:** Recovery rate of systolic function in the Pin+Car group was significantly higher than that in the Pin group $[(87.4 \pm 11.9)\% \text{ vs } (69.0 \pm 7.2)\%, P < 0.05]$ and comparable to that in the Cel group $[(93.4 \pm 5.2)\%, P > 0.05]$. No significant differences were found in any parameters between Cel group and Cel+Car group. There were no differences in coronary flow among all groups. **Conclusion:** NHEI can greatly enhance the protective effect of PCO hyperpolarized preservation solution on the donor heart, and the combination of them has a comparable protective effect to Celsior solution.

[KEY WORDS] sodium-hydrogen exchange inhibitor; potassium channel opener; heart transplantation; myocardial preservation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(6): 663-667]

目前临床应用的心脏停搏液种类繁多,但其基本原理均为以高浓度的钾离子(K^+)使心脏停搏,其

[收稿日期] 2008-10-13 **[接受日期]** 2009-02-09

[基金项目] 湖南省自然科学基金(05JJ30052). Supported by Natural Science Foundation of Hunan Province(05JJ30052).

[作者简介] 彭昊, 硕士. E-mail: coolcoffeecup@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0731-5295802, E-mail: xmzhou@xysm.net

停搏时细胞膜电位处于去极化状态,故统称为“去极化停搏液”。该类停搏液的电生理特性使其无法避免停搏后带来的 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流增加以及由此引起的一系列缺血-再灌注损伤,从而严重影响了其心肌保存效果。

含 ATP 敏感钾通道开放剂(ATP sensitive potassium channel opener,PCO)的超极化停搏保存液以其符合生理电位状态的停搏作用,可更好地减少保存期间供心的能量消耗,减轻 Na^+ 、 Ca^{2+} 的内流^[1],并保护冠状动脉(冠脉)内皮免受高浓度 K^+ 的损害,最大程度地降低供心在冷保存状态下的损伤,从而延长保存时间,改善保存质量,提高术后存活率和受体的生存质量。国外研究^[2-5]表明,与传统的去极化停搏液相比,超极化停搏液能为移植供心提供相当或更好的保护。我们的前期研究^[6]也表明,含 pinacidil(一种研究得最为广泛的 PCO)的超极化液较去极化液能提供更好的心肌保护作用。

钠氢交换抑制剂(sodium-hydrogen exchange inhibitor,NHEI)是另一类心肌保护药物,它通过抑制质膜上的 Na^+ - H^+ 交换及伴随的 Na^+ - Ca^{2+} 交换,减少细胞内的 Na^+ 和 Ca^{2+} 聚集,从而减少心肌缺血-再灌注损伤。已有研究^[7-10]表明,对在冷保存液里长时间保存的移植供心而言,应用 NHEI 后左心功能、心肌顺应性和心脏指数的恢复率较对照组都有很大提高。

目前已有数个研究^[11-13]表明:当 PCO 作为药物预处理因子(pre-conditioning)时,与 NHEI 合用能对缺血心肌有更好的保护效果。但 NHEI 与 PCO 超极化停搏液间是否也有协同效应目前尚无相关报道。我们设计了本实验来研究 NHEI 能否进一步增加 PCO 超极化停搏液对移植供心的保护效果,并与专为心脏移植设计的去极化停搏保存液 Celsior 液进行比较,以明确该组合对移植供心的保护程度。

1 材料和方法

1.1 实验模型 将新西兰兔(体质量 1.7~2.2 kg,中南大学湘雅二医院动物实验室提供)兔心取下后立即置于 Langendorff 灌流装置上,以 37℃ 通入 95% O_2 和 5% CO_2 的 K-H 液进行灌注,灌注压 70 cmH_2O (1 cmH_2O =0.098 kPa)。与压力换能器相连的乳胶球囊自左心耳插入左心室,球囊内注水使左心室舒张末压(LVEDP)维持在 10 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),压力波形通过 Buxco 系统(Buxco Electronics 公司)在计算机上连续监测并实时记录。停搏前共灌注 60 min,前、后 30 min 分别

称为第一、二平衡期。第一平衡期末测量 1 min 收缩左心室压(SLVP)、LVEDP、左心室发展压(LVDP)、左心室内压最大变化速率($\pm dp/dt$)及心率(HR),收集并测量 1 min 冠脉流出液的体积作为冠脉流量(CF)。左心室压力<80/10 mmHg 的心脏认为在先前的操作中受到损伤,不进入第二平衡期。第二平衡期末,再次测量上述指标。然后通过主动动脉管侧孔以 70 cmH_2O 的压力向心脏灌注 4℃ 的停搏液 100 ml,随后将心脏取下,放入 50 ml 相同停搏液中 4℃ 保存 8 h。冷保存期末,将心脏重新挂上灌流装置,并用 Langendorff 模型灌流 60 min。若有室颤,则自主动脉管的侧孔注入 0.01 mg/ml 利多卡因,直至室颤被彻底逆转。再灌注期末,再次测量上述指标。

1.2 液体配制及来源 Celsior 液、pinacidil 超极化停搏液及 K-H 液的成分如表 1 所示。Cariporide 由德国 Aventis 药物公司赠送。乳糖酸钠由江苏南通华峰化学有限公司赠送。Pinacidil 购自 Sigma 公司。

表 1 心脏停搏液及灌注液的成分

Tab 1 Composition of cardioplegia and perfusate

Component	[$\text{c}_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$]		
	Celsior solution (pH 7.27)	Pinacidil solution (pH 7.65)	Krebs-Henseleit solution(K-H) (pH 7.40)
Na^+	100	100	140.7
K^+	15	6.5	5.9
Mg^{2+}	13	13	2.4
Ca^{2+}	0.25	0.25	2.5
Cl^-	41.5	33	127.8
SO_4^{2-}	-	-	2.4
H_2PO_4^-	-	-	1.2
HCO_3^-	-	-	22.6
Glucose	-	-	11.1
Pinacidil	-	0.5	-
Procaine	-	5	-
Mannitol	60	60	-
Histidin	30	30	-
Glutamic acid	20	20	-
Lactobionate	80	80	-
Glutathione(reduced)	3	3	-

1.3 实验分组 详见图 1。在第一个平衡期内,所有心脏都以 K-H 液进行灌流。此后它们随机接受下列处理:(1)Cel 组($n=7$):仍以 K-H 液灌流,心脏用 Celsior 液停搏并保存。(2)Pin 组($n=7$):仍以 K-H 液灌流,心脏用 pinacidil 超极化液停搏并保存。(3)Cel+Car 组($n=7$):在第二平衡期及再灌注期向 K-H 液中加入 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 cariporide,灌注心脏。以 Celsior 液停搏并保存心脏。(4)Pin+Car 组($n=7$):在第二平衡期及再灌注期向 K-H 液中加入

10 μmol/L 的 cariporide, 灌注心脏, 以 pinacidil 超极化液停搏并保存心脏。

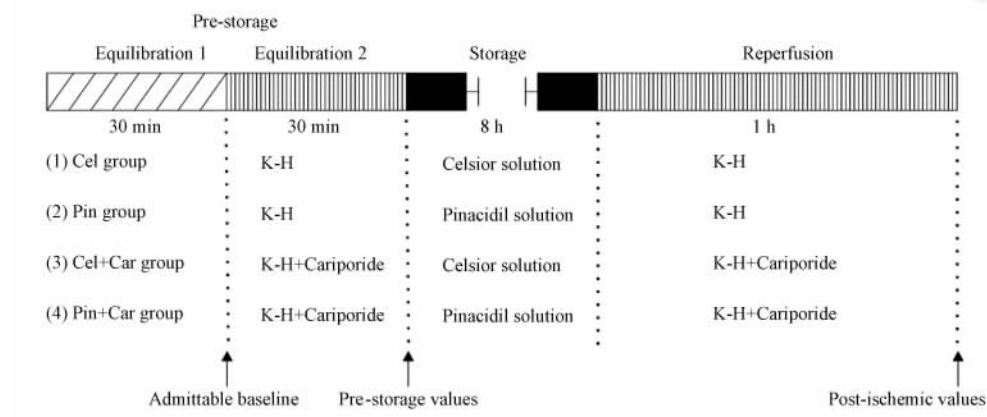


图 1 实验分组示意图

Fig 1 A schematic map of grouping

Arrows show the detected time points, K-H: Krebs-Henseleit buffer

1.4 数据分析 本研究采用 Buxco 系统采集、监测和记录左心的机械功能。测量指标包括 SLVP、LV-EDP、LVDP、±dp/dt、HR 和 CF。各指标的恢复率=再灌注末值/第二平衡期末值。

1.5 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 来表示。用单因素方差分析作总体均数的比较, 用 SNK-q 法作各组均数的比较。P<0.05 为差异有统计学意义。数据分析用 SPSS 13.0 软件完成。

2 结果

2.1 准入基线值 在第一平衡期末, 4 组间的各指标均无区别(表 2)。接受进一步处理的各组心脏是均衡的。

2.2 停搏前数值 在第二平衡期末, 4 组间的各指标均无区别(表 3)。停搏前使用 cariporide 不影响心脏功能。

表 2 准入基线值

Tab 2 Admittable baseline values

(n=7, $\bar{x} \pm s$)

Group	LVDP p/mmHg	+dp/dt (mmHg · s ⁻¹)	-dp/dt (mmHg · s ⁻¹)	CF (ml · min ⁻¹)	HR f/min ⁻¹
Cel	85.4 ± 11.5	1 489.7 ± 323.0	-1 350.5 ± 144.3	23.9 ± 5.1	164.1 ± 15.5
Pin	88.6 ± 9.6	1 587.7 ± 324.0	-1 453.7 ± 182.5	31.6 ± 6.9	185.2 ± 26.8
Cel+Car	81.7 ± 8.9	1 377.8 ± 195.8	-1 308.8 ± 219.9	25.6 ± 5.3	167.2 ± 33.6
Pin+Car	86.0 ± 8.7	1 431.8 ± 194.8	-1 289.0 ± 100.0	25.4 ± 4.9	154.4 ± 11.4

Parameters were recorded at the end of the first 30 min of equilibration to determine if the heart could get further treatment. LVDP: Left ventricular developed pressure; +dp/dt: Maximum positive dp/dt; -dp/dt: Minimum negative dp/dt; CF: Coronary flow; HR: Heart rate. 1 mmHg=0.133 kPa

表 3 停搏前值

Tab 3 Pre-storage values

(n=7, $\bar{x} \pm s$)

Group	LVDP p/mmHg	+dp/dt (mmHg · s ⁻¹)	-dp/dt (mmHg · s ⁻¹)	CF (ml · min ⁻¹)	HR f/min ⁻¹
Cel	87.1 ± 10.1	1 482.1 ± 311.1	-1 398.2 ± 156.0	23.8 ± 8.0	156.5 ± 17.9
Pin	89.4 ± 8.7	1 617.0 ± 323.2	-1 483.2 ± 167.6	30.1 ± 6.7	179.6 ± 26.7
Cel+Car	85.0 ± 7.0	1 381.3 ± 182.0	-1 351.7 ± 221.8	22.2 ± 6.1	156.9 ± 31.6
Pin+Car	85.5 ± 7.3	1 386.3 ± 167.1	-1 312.5 ± 90.0	21.5 ± 5.0	146.9 ± 11.4

Parameters recorded at the end of the second 30 min of equilibration, just before arrest and storage. LVDP: Left ventricular developed pressure; +dp/dt: Maximum positive dp/dt; -dp/dt: Minimum negative dp/dt; CF: Coronary flow; HR: Heart rate

2.3 缺血后数值 再灌注 60 min 后测量的各项指标的数值见表 4。

表 4 保存后各项指标的恢复率
Tab 4 Recovery rate of parameters after preservation

(%; n=7, $\bar{x}\pm s$)

Group	LVDP	+dp/dt	-dp/dt	CF	HR
Cel	93.4±5.2	95.4±5.9	88.8±10.8	109.1±35.6	104.4±16.2
Pin	69.0±7.2* [△]	71.9±13.7* [△]	73.9±9.8	81.0±13.3	91.4±15.5 [△]
Cel+Car	88.2±13.7	92.6±11.6	87.6±13.9	115.2±27.0	99.4±11.4
Pin+Car	87.4±11.9	95.7±10.4	88.2±9.8	122.4±32.3	110.0±3.8

* P<0.05 vs Cel group; [△]P<0.05 vs Pin+Car group. LVDP: Left ventricular developed pressure; +dp/dt; Maximun positive dp/dt; -dp/dt; Minimum negative dp/dt; CF: Coronary flow; HR: Heart rate

2.3.1 缺血后收缩功能 Pin+Car 组 LVDP 及 +dp/dt 的恢复率均显著高于 Pin 组 (P<0.05), 与 Cel 组和 Cel+Car 组相当。

2.3.2 缺血后舒张功能 尽管 Pin 组 -dp/dt 的恢复率在数值上比其他 3 组要低, 但 4 组间 -dp/dt 的恢复率没有统计学差异。

2.3.3 心率的恢复率 Pin+Car 组的心率恢复值比 Pin 组显著增加 (P<0.05); 这 2 组和另 2 组分别相比时并没有统计学差异。

2.3.4 CF 的恢复率 尽管 Pin 组在数值上比其他 3 组要差一些, 但各组之间的 CF 恢复率无统计学差异。

3 讨论

本研究结果显示: Pin+Car 组 LVDP、+dp/dt 及 HR 的恢复率远高于 Pin 组, 而 Cel+Car 组与 Cel 组相比各项指标则并无明显差异。这说明 cariporide 能明显改善超极化液停搏并保存的移植供心的缺血后心功能, 而对去极化液处理的脏保护作用改善不显著。据此我们可以推测 cariporide 与超极化停搏液之间可能存在协同效应。

Cariporide 和 pinacidil 超极化液合用能产生更好的心肌保护效果, 其可能机制为: (1) 线粒体钾通道的开放。文献^[11]表明 cariporide 对心脏的保护作用依赖于线粒体钾通道的开放。而 pinacidil 不仅能激活细胞膜上的钾通道, 使大量 K⁺ 外流, 引起超极化停搏, 也能打开线粒体的钾通道, 增强其心肌保护作用^[4]。因此, pinacidil 超极化液通过打开线粒体钾通道, 使 cariporide 对心脏的保护作用得以充分发挥, 产生 cariporide 与高钾停搏液合用时所没有的心肌保护效力。(2) 对线粒体的保护。Pinacidil 超极化液打开线粒体钾通道, 使线粒体内 Ca²⁺ 浓度下降, 减轻线粒体遭受的缺血-再灌注损伤^[12]。而

cariporide 抑制 Na⁺-H⁺ 交换, 使线粒体周围的胞质 Ca²⁺ 含量不至过高, 从另一方面减轻了线粒体在缺血-再灌注中所受的损害^[13]。得到良好保护的线粒体能在复跳后为心肌细胞及时提供能量, 使心功能得到有效恢复^[14]。

Cariporide 处理合并 Celsior 液停搏保存并未带来比单纯 Celsior 液停搏更多的益处。这可能有如下的原因: (1) Celsior 液已经提供了足够的心肌保护, 以至于 cariporide 的心肌保护作用被掩盖了。(2) 长时间的冷保存降低了 cariporide 的效力。已有研究证明, 低温能减少 Na⁺-H⁺ 交换^[15], 故可掩盖 cariporide 的部分效应^[9]。而在本研究中, 低温冷保存时间又较前人的实验更长, 故可能对 cariporide 的心肌保护作用有所影响。但这种影响只是使 cariporide 的作用削弱而不是完全丧失, 所以 cariporide 仍能显著提升超极化液的心肌保护作用。(3) Celsior 液是轻度偏酸的, 这可能会减小触发 Na⁺-H⁺ 交换所需的跨膜 pH 梯度^[16], 从而削弱 cariporide 的心肌保护效果。(4) Cel+Car 组的室颤损害了脏功能。

用 cariporide 处理过的脏普遍出现了室颤 (Cel+Car 组 5 例, Pin+Car 组 6 例, Cel 组 0 例, Pin 组 0 例), 这完全出乎我们的意料。因为先前的多篇文献^[12-13]报道: cariporide 具有除颤功能。之所以出现这种与文献报道相矛盾的现象, 我们分析可能与实验环境的不同有关。在上述文献报道中, 其脏缺血时间都不长 (8~25 min), 而本实验的缺血时间长达 8 h。长时间的缺血缺氧导致细胞内酸中毒的增加, 使心律失常易发生。加用 cariporide 后, 抑制了 Na⁺-H⁺ 交换, 在抑制 Na⁺ 向细胞内流的同时, 也阻碍了胞内 H⁺ 的外流, 进一步加重了细胞内的酸中毒, 使室颤更易发生。尽管停搏液中的一些成分 (如组氨酸) 有缓冲细胞内 H⁺、减轻胞内酸中

毒的作用(这也是 Cel 组和 Pin 组未出现室颤的原因),长时间的低温保存可能部分抵消了这一缓冲效应,而当合用 cariporide 后,其缓冲作用则被完全抵消,室颤也就频发了。

Pin+Car 组用于除颤的利多卡因平均剂量为 0.2 mg,而在 Cel+Car 组仅为 0.05 mg,说明 Pin+Car 组的室颤比 Cel+Car 组更难逆转。这可能与 pinacidil 加速 K^+ 外流,引起有效不应期缩短,从而使外界刺激更容易落在超常期及 0 期有关^[17]。尽管 Pin+Car 组的室颤比 Cel+Car 组更严重,但其各项指标的恢复率却与 Cel+Car 组相当。这也从另一侧面说明 pinacidil+cariporide 在心肌保护上具有协同效应,其对移植供心提供的额外保护抵消了因室颤带来的部分损害。

本研究中 Pin 组 LVDP、 $+dp/dt$ 的恢复率均低于 Cel 组,没有体现出超极化停搏液较高钾停搏液的优势所在。Celsior 液是专门为心脏移植设计的商业用高钾停搏液,业已改良得相当完善,其保护效果优于有“心脏保存液金标准”之称的 UW 液^[18]。与之相比,pinacidil 超极化液还是一种尚处于起步阶段的停搏液,需要进一步研究和完善。本研究显示:cariporide 能显著提高 pinacidil 超极化液的心脏保护效果,该组合对移植供心的保护与 Celsior 液相当,达到了非常优秀的水平。这是对超极化液的显著改进,也是本研究的意义所在。由于超极化液在电生理方面的独特优势,我们相信通过对其进行持续改良,有望在将来研制出超越 Celsior 液的新一代停搏保存液。

[参考文献]

[1] Baczko I, Jones L, McGuigan C F, Manning J E, Gandhi M, Giles W R, et al. Plasma membrane K_{ATP} channel-mediated cardioprotection involves posthypoxic reductions in calcium overload and contractile dysfunction; mechanistic insights into cardioplegia[J]. *FASEB J*, 2005, 19: 980-982.

[2] Steensrud T, Jakobsen O, Ytrehus K, Sorlie D G. Contractile recovery of heart muscle after hypothermic hypoxia is improved by nicorandil *via* mitochondrial $K(ATP)$ channels[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30: 256-262.

[3] Diodato M D, Shah N R, Prasad S M, Racen E L, Mizutani S, Lawton J S, et al. Progress towards a more physiologic approach to donor heart preservation; the advantages of hyperpolarized arrest[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24: 1362-1368.

[4] Diodato M D, Shah N R, Prasad S M, Gaynor S L, Lawton J S, Damiano R J Jr. Donor heart preservation with pinacidil; the role of the mitochondrial K_{ATP} channel[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78: 620-626.

[5] Hoenicke E M, Damiano R J Jr. Superior 12-hour heart preservation with pinacidil hyperpolarizing solution compared to Uni-

versity of Wisconsin solution[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2001, 20: 1106-1114.

[6] Wang J, Zhou X, Zhao Y, Tang H, Hu Y. Myocardial protection of immature rabbits: polarizing versus depolarizing[J]. *J Surg Res*, 2003, 111: 1-7.

[7] Rabkin D G, Curtis L J, Weinberg A D, Spotnitz H M. Na^+/H^+ exchange inhibition and antioxidants lack additive protective effects after reperfusion injury in the working heterotopic rat heart isograft[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24: 386-391.

[8] Stowe D F, Heisner J S, An J, Camara A, Varadarajan S G, Novaliya E, et al. Inhibition of Na^+/H^+ isoform-1 exchange protects hearts perfused after 6-hour cardioplegic cold storage[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21: 374-382.

[9] Cropper J R, Hicks M, Ryan J B, Macdonald P S. Cardioprotection by cariporide after prolonged hypothermic storage of the isolated working rat heart[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22: 929-936.

[10] Ryan J B, Hicks M, Cropper J R, Garlick S R, Kesteven S H, Wilson M K, et al. Cariporide (HOE-642) improves cardiac allograft preservation in a porcine model of orthotopic heart transplantation[J]. *Transplantation*, 2003, 75: 625-631.

[11] Miura T, Liu Y, Goto M, Tsuchida A, Miki T, Nakano A, et al. Mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels play a role in cardioprotection by Na^+-H^+ exchange inhibition against ischemia/reperfusion injury[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 957-963.

[12] Cropper J R, Hicks M, Ryan J B, Macdonald P S. Enhanced cardioprotection of the rat heart during hypothermic storage with combined Na^+-H^+ exchange inhibition and ATP-dependent potassium channel activation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22: 1245-1253.

[13] Digerneess S B, Brookes P S, Goldberg S P, Katholi C R, Holman W L. Modulation of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and sodium-hydrogen exchange provide additive protection from severe ischemia-reperfusion injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125: 863-871.

[14] Ozcan C, Terzic A, Bienengraeber M. Effective pharmacotherapy against oxidative injury; alternative utility of an ATP-sensitive potassium channel opener[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50: 411-418.

[15] Hoshino K, Avkiran M. Effects of moderate hypothermia on sarcolemmal Na^+/H^+ exchanger activity and its inhibition by cariporide in cardiac ventricular myocytes[J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 134: 1587-1595.

[16] Lazdunski M, Frelin C, Vigne P. The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells; its biochemical and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium and internal pH[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1985, 17: 1029-1042.

[17] Gok S, Vural K, Sekuri C, Onur R, Tezcan A, Izanli A. Effects of the blockade of cardiac sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels on arrhythmias and coronary flow in ischemia-reperfusion model in isolated rat hearts[J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 44: 197-205.

[18] Warnecke G, Schulze B, Haverich A, Klima U. Celsior solution provides superior post-ischemic right ventricular function as compared with UW solution in a porcine heart transplantation model[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21: 586-589.