اثر محافظتی کاپتوپریل در ضایعات کلیوی متعاقب ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون و نقش کانال های پتاسیمی وابسته به ATP (KATP)

دکتر مریم رضایی سلیم

دستیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران

دکتر سید شهاب‌الدین صدر

دانشیار و مدیر گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران

دکتر مهرو گلچین

استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران

دکتر حمیدرضا پازوکی طرودی

استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران

چکیده

زمینه: مسئله ضایعات کلیوی متعاقب ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون در دهه اخیر بارها مورد ارزیابی و تحقیق قرار گرفته است و مشخص شده است که مهارکننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین(ACE) اثر بسیار موثری در جلوگیری از این ضایعات داشته اند. از طرف دیگر گزارشهای ضد و نقیضی در مورد اثر کانال های پتاسیمی وابسته به ATP (KATP) در مکانیسم عمل مهار کننده های ACE وجود دارد. در این مطالعه ما اثر بلوک کننده های کانال KATP (گلی بن کلامید) را در جلوگیری از اثر کاپتوپریل روی ضایعات ناشی از ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون مورد مطالعه قرار دادیم.

روشها: به موشهای صحرایی نر از گونه اسپراگوداولی ابتدا گلی بن کلامید با دزهای ۰،۵،۲۵ mg/kg، ۱ یا بدون کاپتوپریل به میزان ۵mg/kg داده شد. سپس موشها با استفاده از کتامین (۵۰mg/kg) وگزیلوزین (۱۰mg/kg) تحت بیهوشی قرار گرفتند. پهلوی چپ موشها برش داده شد و کلیه چپ به مدت ۳۰ دقیقه تحت ایسکمی قرار گرفت (با کلامپ شریان کلیوی چپ). سپس مجدداً جریان خون به مدت ۲ ساعت برقرار گردید. آنگاه موشها کشته شدند و کلیه های راست و چپ آنها بیرون آورده شد و از نظر ضایعات میکروسکوپی تحت ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: کاپتوپریل سبب کاهش میزان ضایعه ایسکمی می گردد درحالیکه گلی بن کلامید به تنهایی هیچ نقشی در بهبود ضایعات و یا کاهش میزان ضایعه بازی نمی کند.

نتیجه گیری: مهار کننده ACE (کاپتوپریل) توانایی جلوگیری از ضایعات ناشی از ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون را دارد. برخلاف انتظار بلوک کننده KATP (گلی بن کلامید) این اثر محافظتی کاپتوپریل را مهار نمی کند. بنابراین به نظر میرسد که مکانیسم عملکرد مهار کننده ACE در جلوگیری از ضایعات ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون مستقیما به کانالهای KATP مرتبط نیست و مکانیسم های احتمالی دیگری چون رادیکالهای آزاد اکسیژن و پروتئین کیناز C در این میان نقش بازی می کنند.

واژگان کلیدی: ایسکمی، برقراری مجدد جریان خون، مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP(KATP)

مقدمه

ایسکمی کلیه متعاقب موارد مختلفی همچون عمل جراحی پیوند کلیه، کاهش برون ده قلبی و هیپوتانسیون روی می دهد. متعاقب ایسکمی کلیه، تغییرات مورفولوژیک مختلف در سلول های توبولی کلیه بوجود می آید که شامل: از دست دادن حاشیه مسواکی[1] لوله های پروکسیمال، حباب دار شدن مامبران اپیکال، تورم سلولی، تورم میتوکندری و در نهایت پیکنوز و آپوتوز سلول است. با پیشرفت و شدت گرفتن ایسکمی، سلول های اپیتلیال سلولی از غشاء پایه جدا شده، به داخل لومن توبولی می ریزند که همراه با پروتئین تام هورس فال[2] در ایجاد کاست سلولی و سپس انسداد لومن توبولی نقش دارند.

متعاقب آن کاهش فیلتراسیون گلومرولی بوجود می آید (۱). ضایعات توبولهای پروکسیمال به دو صورت ساب لتال[3] و لتال[4] تقسیم بندی می شوند. در ضایعات ساب لتال که به علت کاهش ATP رخ می دهد، مهم ترین مسئله، تخریب ارتباطات بین سلولی محکم و چسبیده است[5] که در نتیجه آن پولاریته سلول و نفوذپذیری آن افزایش می یابد. در ضایعات لتال که در نتیجه طولانی بودن کاهش ATP رخ می دهد، نکروز سلولی بوجود می آید که همراه با رادیکال های آزاد اکسیژن نقش وسیعی در تخریب توبولها ایفا می کند. در طی فاز ایسکمیک، اندوتلیوم عروقی مهمترین عامل تولید کننده رادیکال های آزاد اکسیژن است.

گونه های واکنشی اکسیژن(ROS) [6] از مهمترین رادیکالهای آزاد می باشد (۲). از طرف دیگر نقش مهم گلبولهای سفید چند هسته ای را نباید از نظر دور داشت. آنها توسط (۳) ROS و فاکتور فعال کننده پلاکتی[7] (PAF)(۴) که از سلول های اندوتلیال عروق ترشح می شود، جذب می شوند و می توانند از طریق رادیکالهای آزاد اکسیژن (۶و۵) سبب تخریب بافتی و آزادسازی آنزیمهای داخلی شوند. گلبولهای سفید چندهسته ای همچنین در انسداد عروقی نقش مهمی را ایفا می کنند (۷). همچنین در اثر ایسکمی توازن بین نیتریک اکسید و اندوتلین که از اندوتلیوم عروق ترشح می شوند (۹و۸) و نقش مخالف هم دارند، به هم می خورد.

نقش سیستم رنین آنژیوتانسین (خصوصاً آنژیوتانسین II) در فیزیولوژی و پاتولوژی کلیه و قلب و عروق مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته است. تا دهه گذشته آنژیوتانسین تنها به عنوان یک وازوپپتید (۱۰) مطرح بود ولی کشف مهار کننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین[8] بعد جدیدی را در مورد اهمیت اثرات غیر همودینامیک آنژیوتانسین II به عرصه ظهور گذاشت (۱۱،۱۲و۱۳). آنژیوتانسین II محرک مهمی در تولید NADPH اکسیداز است (۱۴و۱۵). آنزیم های تولید کننده سوپر اکسید مثل NADPH اکسیداز و گزانتین اکسیداز مسؤول ایجاد ROS و تجزیه و از بین رفتن نیتریک اکسید می باشند (۱۶). اثر موفق کاپتوپریل (مهار کننده ACE) در محافظت از ضایعات کلیوی متعاقب ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون مورد ارزیابی قرار گرفته است. بنظر می رسد که این اثر محافظتی به علت کاهش تولید ROS و افزایش تولید مواد از بین برنده رادیکالهای آزاد است(۱۷). از طرف دیگر گزارشهای مختلفی در مورد ارتباط با کانال های پتاسیمی وابسته به ATP (KATP) به عنوان عوامل تعدیل کننده ضایعات ایسکمیک خصوصاً در قلب وجود دارد(۱۸).

در این تحقیق ما اثر کاپتوپریل در ضایعات کلیوی متعاقب ایسکمی و بر قراری مجدد جریان خون را در حضور یا عدم حضور بلوک کننده های کانال های KATP می سنجیم.

مواد و روشها

در این مطالعه از موشهای نر سفید از نژاد اولیه اسپراگو داولی[9] به وزن ۱۵۰تا۲۰۰ گرم استفاده شد. این موش ها به ۹ گروه ۸ تایی تقسیم شدند (جدول ۱). موشها در درجه حرارت محیط قرار گرفتند و از نظر دسترسی به آب و غذا هیچگونه محدودیتی نداشتند. گروههای ۴ تا ۹ دو ساعت قبل از به وجود آمدن ایسکمی، گلی بن کلامید با دزهای ۱،۵،۲۵ mg /kg بصورت داخل وریدی با یا بدون کاپتوپریل 5mg/kg بصورت زیر جلدی، یک ساعت قبل از عمل دریافت کردند. موشها با استفاده از گزیلوزین به میزان ۱۰mg/kg و کتامین هیدروکلراید به میزان ۵۰ mg/kg و از طریق داخل پریتوئن تحت بیهوشی قرار گرفتند. پهلوی چپ موش ها باز گردید و شریان کلیوی چپ پس از رویت توسط کلامپ مخصوص شریانی بسته شد. پوست بصورت موقت بسته شد و حیوان در محیطی با درجه حرارت مناسب قرار گرفت. بعد از ۳۰ دقیقه کلامپ شریانی بیرون آورده شده، پوست دوخته شد. بعد از ۱۲۰ دقیقه از برقراری مجدد جریان خون حیوان کشته شد و هر دو کلیه خارج گردیدند و در فرمالین ۱۰٪ جهت فیکساسیون قرار گرفتند.

ارزیابی پاتولوژیک نمونه ها با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین انجام گرفت و از نظر ضایعات میکروسکوپی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

ضایعات بر اساس شدتشان بصورت زیر درجه بندی شدند:

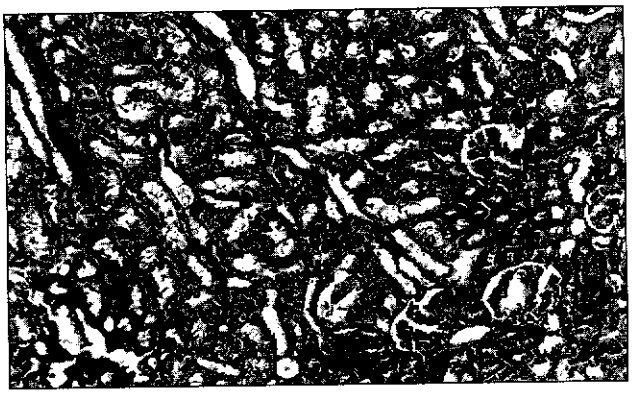
۰: هیچ ضایعه ای دیده نشد.

I: نکروز سلول ها بصورت منفرد و بدون ریزش منتشر سلولها (شکل ۱).

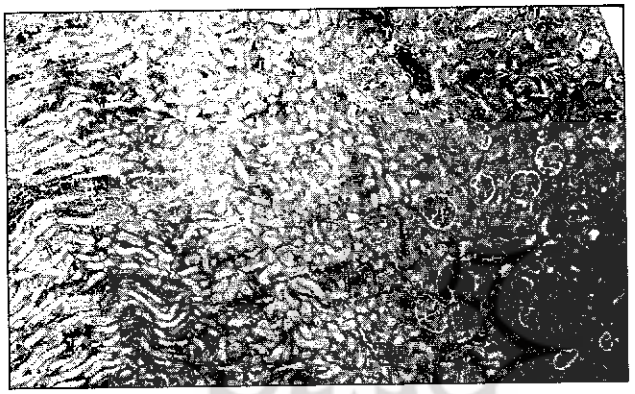
II: نکروز تمامی سلول ها در قسمت های ابتدایی لوله های پروکسیمال و بقای توبولهای مجاور (شکل ۲).

III: نکروز در ۱/۳ دیستال لوله های پروکسیمال همراه با نواری از نکروز که به

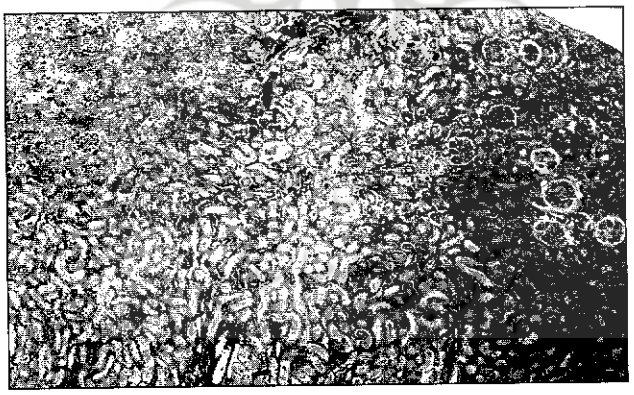
1- brush border
2- Tamm Horsfall protein
3- sublethal
4- lethal
5- tight & adherence junction
6- Reactive Oxygen Species
7-Platelet Activating Factor
8- Angiotensin Converting Enzyme inhibitor
9-Sprague-Dawley



شکل ۱.عکس میکروگراف کلیهRat در نکروز درجه یک توبول کلیوی با نکروز سلولهای منفرد



شکل ۲.عکس میکروگراف کلیهRat در نکروز درجه دو توبول کلیوی با نکروز یک گروه از توبولهای پیچ خورده پروکسیمال



شکل ۳.عکس میکروگراف کلیهRat در نکروز درجه سه توبول کلیوی با نکروز قطعه

قسمتهایی از کورتکس که در مجاورت مدولا هستند کشیده شده‌اند (شکل ۳).

۷- نکروز در هر سه قسمت توبول های پروکسیمال بصورت منتشر در کورتکس و قسمت خارجی مدولا دیده می شود.

داروهایی که در این آزمایش مورد استفاده قرار گرفته‌اند شامل:

۱- کاپتوپریل که بصورت پودر خالص تهیه شده، برای تهیه محلول تزریقی از سرم نرمال استفاده شد (ساخت شرکت کمیکا سنتیکای اسپانیا).

۲- گلی سین کلامید که بصورت پودر خالص تهیه شده، برای تهیه محلول تزریقی از سرم نرمال سالین استفاده گردید (تهیه شده از شرکت تهران دارو).

۳- کتامین هیدروکلراید بصورت محلول تزریقی و ملح کلرید آن با غلظت ۱۰ درصد مورد استفاده قرار گرفت (ساخت شرکت آلفوسون هلند).

۴- گزیلوزین که بصورت محلول تزریقی تهیه شده، ملح هیدروکلرید آن با غلظت ۲ درصد که در هر میلی لیتر آن حاوی ۲ میلی گرم گزیلوزین است.

جهت تجزیه و تحلیل آماری، گروه‌های مختلف با استفاده از تست من ویتنی من رانک[1] مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفتند. اختلاف بین همه گروه‌ها با p value کمتر از ۰/۰۵ مشخص شد.

1- Man-Whitney Mean Rank

نتایج

بعد از تزریق زیر جلدی سالین هیچ ضایعه‌ای در کلیه بوجود نیامد. تزریق سالین و متعاقب آن ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون، سبب صدمات پاتولوژیک با درجه ۳ و ۴ شده است. کاپتوپریل به میزان ۵mg/kg سب کاهش ضایعه ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون شد و شدت ضایعه را از ۳ و ۴ به ۱ تغییر داد (شکلهای ۱، ۲ و ۳). گلی بن کلامید به تنهایی شدت ضایعه ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون را تغییر نمی دهد (جدول ۱).

بحث

در این مطالعه نشان داده شد که ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون در کلیه می تواند سبب ضایعات کلیوی شود و کاپتوپریل قادر است تا حدود زیادی از این ضایعات جلوگیری کند. این اثر حفاظتی کاپتوپریل در حضور گلی بن کلامید تغییر نمی کند.

ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون در کلیه سبب تحریک رسپتور آدنوزین، فعال شدن پروتئین کینازC و باز شدن کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP می شود. کانال های پتاسیمی که بوسیله ATP داخلی مهار می شوند، نقش مشخصی در متابولیسم سلولی و تحریک پذیری سلولی بازی می کنند.

مطالعات فراوان بیانگر این مسئله هستند که باز کننده های کانال های پتاسیمی وابسته به ATP که سبب هیپرپلاریزاسیون سلولی می شوند، می توانند سبب تغییر در فعالیت فسفولیپازC گردند و بنابراین باعث مهار آزاد شدن کلسیم داخل سلولی و فعال شدن پروتئین کینازC می شوند. این عملکرد بوسیله گلی بن کلامید که یک بلوک کننده کانال KATP است، مهار می شود. (۱۹و۲۰)

مارتین[1] و همکارانش گزارشی از نقش مهمی که KATP در تنظیم میکرووسکولار کلیوی دارد، ارائه دادند. همچنین طبق نظر آنها فعالیت متوسط این کانالها، سبب کاهش راکتیویتی آرتریول های آوران می شود. آنژیوتانسینII سبب انقباض آرتریول های آوران و وابران در محیط خارج از بدن[2] می شود. با این وجود در تعدادی از پروسه های داخل بدن[3] (مثل تنگی شریانهای کلیوی) عملکرد قبل از گلومرولی (آوران) آنژیوتانسینII کاهش می یابد. نقش کانال های پتاسیمی وابسته به ATP(KATP) در عملکرد کلیوی این عوامل و یا در پروسه های داخل بدن که عملکرد آنژیوتانسینII کاهش پیدا کرده است، مشخص نیست (۲۱و۲۲و۲۳). در مطالعات کلامپ پچی[4] بر روی میوسیت های قلب، مشخص شده است که آنژیوتانسینII خارج سلولی سبب مهار فعالیت کانالهای KATP بصورت برگشت پذیر می شود. بنابراین سطح ATP سارکولمی ممکن است در طی مهار KATP توسط آنژیوتانسینII تغییر بکند.

همچنین در وضعیتی که KATP در حضور کروماکالیم[5] و بدون حضور استرس متابولیک، فعال می شود، آنژیوتانسینII نمی تواند فعالیت KATP را بیشتر از حد مهار کند ولی گلی بن کلامید می تواند این فعالیت را بصورت برگشت پذیری بلوک و مهار کند (۲۴).

از طرف دیگر تحریک آنژیوتانسینII سبب تسهیل هیدرولیز فسفو اینوزیتید غشایی توسط فسفولیپازC می شود که می تواند سبب تولید اینوزیتول ۱-۴-۵ تری فسفات و دی اسیل گلیسرول و فعال شدن پروتئین کینازC شود (۲۵و۲۶).

در مطالعاتی که توسط لایت و همکارانش انجام شد مشخص گردید که پروتئین کینازC در غلظت پایین سیتوپلاسمی ATP می تواند سبب مهار کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP شود در صورتی که در سطح فیزیولوژیک، ATP توانایی فعال کردن این کانالها را دارد (۲۷، ۲۸و ۲۹).

همچنین ویس[6] و لامپ[7] نشان دادند که ATP حاصل از گلیکولیز (۳۰) نسبت به فسفوریلاسیون اکسیداتیو اثر مؤثرتری جهت جلوگیری از فعال شدن KATP دارد. ایسکمی، سبب کاهش ATP به علت فعال شدن گزانتین اکسیداز می شود (۳۱و۳۲). در واقع گزانتین اکسیداز می تواند سبب تبدیل ذخایر ATP سلولی به آدنوزین، اینوزین و هیپوگزانتین شود که برخلاف ATP می توانند به راحتی از سلول خارج شوند و سبب کاهش ذخایر پورینی سلول شوند. از طرف دیگر آنژیوتانسینII سبب افزایش ATP داخل سلولی با بلوک KATP می گردد.

بنابراین به نظر می رسد که در حضور مهارکننده آنزیم تبدل کننده آنژیوتانسین این اتفاق نمی افتد و کانالهای KATP باز باقی می مانند. در تمامی این مراحل گلی بن کلامید توانایی بستن و بلوک کانالهای KATP را دارد.

در این مطالعه انتظار داریم که مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، توانایی جلوگیری از ضایعات ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون را داشته باشد که این اثر محافظتی با استفاده همزمان از گلی بن کلامید مهار شود.

در این آزمایش اگرچه اثر نخست دیده شد ولی دومین اثری که در رابطه با گلی بن کلامید انتظار داشتیم دیده نشد.

بنابراین به نظر می رسد که مکانیسم عملکرد مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین در جلوگیری از ضایعات ایسکمی مستقیماً به کانال های KATP مرتبط نیست و مکانیسم هایی چون ROS و پروتئین کینازC در عملکرد ممانعت از ایجاد ضایعات ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون توسط مهارکننده های ACE نقش بازی می کنند.

1-Martina Reslerova
2- invitro
3-invivo
4- patch –clamp
5- cromakalim
6- Wiss
7- Lamp

جدول ۱- درجه‌بندی اثرات دزهای مختلف کاپتوپریل و گلی بن کلامید بر روی ضایعات کلیوی ناشی از ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون
گروهII با گروهI مقایسه شده است . گروههایIII و IVوVوVI با گروهII و گروههایVIIوVIIIوIX با گروهIII مقایسه شده اند.
I/R: برقراری مجدد جریان خون متعاقب ایسکمی
S: تفاوت معنی دار
NS: عدم تفاوت معنی دار

شماره گروه	درمان	درجه بندی شدت هیستولوژیک				
		O	I	II	III	IV
I	سرم فیزیولوژی بدون ایسکمی	۷	۰	۰	۰	۰
II	سرم فیزیولوژی+I/R^S	۰	۰	۰	۷	۰
III	کاپتوپریل I/R^S	۰	۵	۲	۰	۰
IV	گلی بن کلامید I/R^S+5mg / kg	۰	۰	۱	۶	۰
V	گلی بن کلامید I/R^{NS}+1mg / kg	۰	۰	۱	۶	۰
VI	گلی بن کلامید I/R^S+25mg / kg	۰	۰	۰	۶	۱
VII	گلی بن کلامید I/R^{NS}+5mg / kg+کاپتوپریل 1mg / kg	۰	۶	۱	۰	۰
VIII	گلی بن کلامید I/R^{NS}+5mg / kg+کاپتوپریل 5mg / kg	۰	۵	۲	۰	۰
IX	گلی بن کلامید I/R^{NS}+5mg / kg+کاپتوپریل 25mg / kg	۰	۶	۱	۰	۰

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران که هزینه این تحقیق را تقبل نمودند، تشکر و قدردانی می گردد.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

مراجع

1- Alice M. Sheridan, Joseph V. Bonventrec. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2000; 9: 427-434.

2-Weight SC, Bell PR, Nicholson ML. Renal ischaemia-reperfusion injury. Br J Surg. 1996; 83:162-70.

3 -Federation Proceedings. 1987;46:1124 (abstract)

4- Lewis MS, Whatley RE, Cain P, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Hydrogen peroxide stimulates the synthesis of platelet-activating factor by endothelium and induces endothelial cell-dependent neutrophil adhesion. J Clin Invest. 1988; 82:2045-55.

5-Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. N Engl J Med. 1989;320:365-76.

6- Marletta MA, Yoon PS, Iyengar R, Leaf CD, Wishnok JS. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. Biochemistry. 1988;27:8706-11.

7 -Bagge U, Amundson B, Lauritzen C. White blood cell deformability and plugging of skeletal muscle capillaries in hemorrhagic shock. Acta Physiol Scand. 1980; 108: 159-63.

8-Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. Circulation. 1992; 86: 7-19.

9-Perrella MA, Hildebrand FL, MargulliesKB, Burnett JC. Endothelium-derived relaxing factor in regulation of basal cardiopulmonary and renal function.Am J Physiol. 1991;261:R323-8.

10-Adam A, Raij L.Nitric oxide-angiotensin II axis

in renal and cardiovascular injury. J Nephrol. 2000; 13:211-20.

11- Wolf G.Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal diseases. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14 Suppl1 :42-4.

12- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group.N Engl J Med. 1996 ;334:939-45.

13- Wolf G, Ziyadeh FN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: Emphasis on nonhemodynarmic mechanisms.Am J Kidney Dis. 1997;29:153-63.

14- Usui M, Egashira K. Angiotensin II receptor and oxidative stress. Nippon Rinsho. 2002;60:1893-7.

15- De Gasparo M. Angiotensin II and Nitric Oxide Interaction.Heart Fail Rev. 2002;7:347-58.

16- Seshiah PN, Weber DS, Rocic P, Valppu L, Taniyama Y, Griendling KK. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity: upstream mediators. Circ Res. 2002;91:406-13.

17- Krishan P, Sharma A, Singh M. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on ischaemia-reperfusion-induced renal injury in rats. Pharmacol Res. 1998;37:23-9.

18- Nagata S, Takeyama K, Hosoki K, Karasawa T. Possible involvement of ATP- dependent K-channe1 related mechanisms in the antihypertensive and cough suppressant effects of the novel ACE inhibitor (2S, 3aS, 7aS)-1-(N2-nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid. Arzneimittelforschung. 1997 ;47: 726 -30.

19- Hayabuchi Y, Davies NW, Standen NB. Angiotensin II inhibits rat arterial KATP channels by inhibiting steady-state protein kinase A activity and activating protein kinase C. J Physiol. 2001;530:193-205.

20- Itoh T, Seki N, Suzuki S, Ito S, Kajikuri J, Kuriyama H. Membrane hyperpolarization inhibits agonist induced synthesis of inositol 1,4,5-phosphate in rabbit mesenteric artery. J physiol. 2001; 530: 193-205.

21- Reslerova M, Loutzenhiser R. Divergent mechanisms of ATP-sensitive K channel- induced vasodilation in renal afferent and efferent arterioles. Evidence of L-type Ca2+ channel-dependent and -independent actions of pinacidi1. Circ Res. 1995 ;77: 1114-20.

22- Belloni FL, Hintze TH. Glibenclamide attenuates adenosine-induced bradycardia and coronary vasodilation. Am J Physiol. 1991;261: 720-7.

23- Nelson MT, Huang Y, Brayden JE, Hescheler J, Standen NB. Arteriolar dilations in response to calcitonin gene-related peptide involve activation of K+ channels. Nature. 1990;344:770 - 3.

24- Tsuchiya K, Horie M, Watanuki M, Albrecht CA, Obayashi K, Fujiwara H, et al. Functional compartmentalization of ATP is involved in angiotensin II-mediated closure of cardiac ATP-sensitive K+ channels. Circulation. 1997; 96:3129-35.

25- WangYG, Lipsivs SL. Acetylcholine activates a glibenclamide-sensitive K+ current in cat atrial myocytes. Am Physiol. 1995;268:1322-34.

26- Light PE, Allen BG, Walsh MP,French RJ. Regulation of adenosine triphosphate- sensitive potassium channels from rabbit ventricular myocytes by protein kinase C and type 2A protein phosphatase. Biochemistry. 1995 ;34: 7252- 7.

27- Baker KM, Singer HA, Aceto JF. Angiotensin II receptor-mediated stimulation of cytosolic-free calcium and inositol phosphates in chick myocytes. J Pharmacol Exp Ther. 1989;251:578-85

28- Hu K, Duan D, Li GR, Nattel S. Protein kinase C activates ATP-sensitive K+ current in human and rabbit ventricular myocytes. Circ Res. 1996 ;78:492-8.

29- LightPE, Sabir AA, Allen BG, Walsh MP, French RJ. Protein kinase C-induced changes in the stoichiometry of ATP binding activate cardiac ATP-sensitive K+ channels. A possible mechanistic link to ischemic preconditioning. Circ Res. 1996;79:399- 406.

30- Weiss IN, Lamp ST. Glycolysis preferentially inhibits ATP-sensitive K+ channels in isolated guinea pig cardiac myocytes. Science. 1987;238:67-9.

31- Weiss IN, Lamp ST. Cardiac ATP-sensitive K+ channels, Evidence for preferential regulation by glycolysis. J Gen Physiol. 1989;94:911-35.

32- Bonventre JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure.Kidney Int. 1993; 43:1160- 78.