

米诺环素和缺血后处理对动脉粥样硬化兔心肌缺血再灌注的影响

黄从刚 曾秋棠 李睿 邹永光 毛晓波 黎明 胡威 熊蓉 程俊 左慧萍

【摘要】 目的 观察缺血后处理(IPoC)和米诺环素后处理(MT)对动脉粥样硬化(AS)兔心肌缺血再灌注(I/R)的影响,确定米诺环素是否适合作为药物后处理发挥心脏保护作用。**方法** 注入异种血清白蛋白免疫损伤血管内膜后高脂饲料喂养6周,复制AS兔,随机分成3组,(1)I/R组,心肌缺血35 min,持续再灌注12 h;(2)IPoC组,缺血35 min后,先给予20 s再灌注后再缺血20 s,共3次循环,然后持续再灌注12 h;(3)MT组,在持续再灌注前10 min静脉注入米诺环素45 mg/kg。生化法测量血脂、丙二醛(MDA)、可溶性细胞间黏附分子(sICAM)和心肌钙蛋白T(cTnT)含量;生化法测量血清中超氧化物歧化酶(SOD)和髓过氧化物酶(MPO)活性。病理学方法测量心肌梗死范围(IS)和凋亡指数(AI);RT-PCR检测心肌组织bcl-2和caspase-3的表达量;组织形态学验证兔AS模型。**结果** 与I/R组相比,IPoC组和MT组兔心肌IS显著降低,血浆MDA、sICAM、cTnT水平显著降低、MPO活性降低、SOD活力明显增加(P 均 <0.05);心肌AI明显降低,caspase-3表达量减少,bcl-2表达量增加(P 均 <0.05)。**结论** IPoC和MT对AS兔缺血再灌注的心肌有保护作用,与其抗氧化、抗炎、上调bcl-2、下调caspase-3有关。米诺环素可以作为有效的后处理药物发挥保护心脏的作用。

【关键词】 米诺环素; 药物后处理; 缺血后处理; 心肌缺血再灌注; 动脉粥样硬化

The effect of minocycline and ischemic postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion of atherosclerosis rabbits HUANG Cong-gang, ZENG Qiu-tang, LI Rui, ZOU Yong-guang, MAO Xiao-bo, LI Ming, HU Wei, XIONG Rong, CHENG Jun, ZUO Hui-ping. Department of Cardiology, Xiaogan Center Hospital, Xiaogan 432100, China

Corresponding author: ZUO Hui-ping, Email: huangcg208@hotmail.com

【Abstract】 Objective To determine whether minocycline could reduce myocardial ischemia-reperfusion injury as a postconditioning drugs through comparing the effect of minocycline postconditioning (MT) and ischemic postconditioning (IPoC) on myocardial ischemia-reperfusion in atherosclerosis (AS) rabbits. **Methods** 40 male healthy rabbits were injected with beef serum albumin following feeding with high fat diet for 6 weeks to make AS model. AS rabbits were randomly divided into 3 groups, (1) I/R group, myocardial ischemia for 35 min, then sustained reperfusion for 12 h; (2) IPoC group, ischemia for 35 min, then reperfusion for 20 s and ischemia for 20 s, a total of 3 cycles, and then sustained reperfusion for 12 h; (3) MT group, intravenous injection of minocycline 10 min before sustained reperfusion. Serum MDA, sICAM and cTnT level were detected by biochemical methods. Serum enzymatic activity of SOD and MPO were detected. The myocardial infarct size (IS) and apoptosis index (AI) were analyzed. The expression of bcl-2 and caspase-3 mRNA were measured by RT-PCR. The morphological changes in myocardial tissue were evaluated to verify the AS model. **Results** Compared with I/R group, the myocardial IS, the plasma MDA, sICAM, MPO and cTnT level, the enzymatic activity of MPO in the rabbits of IPoC group and the MT group were significantly decreased respectively, whereas plasma SOD activity were increased (P all <0.05). The myocardial AI and caspase-3 mRNA expression in the rabbits of IPoC group and the MT group were lower than those in the rabbits of I/R group, and bcl-2 mRNA expression was higher than that in the rabbits of I/R group (P all <0.05). **Conclusions** The ischemic postconditioning and minocycline postconditioning could effectively reduce ischemia-reperfusion injury in the atherosclerosis rabbits, and the mechanisms involving the anti-oxidant effect, anti-

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.12.023

作者单位: 432100 湖北省,孝感市中心医院心内科(黄从刚、李睿、邹永光、胡威、熊蓉、程俊),妇产科(左慧萍);华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(曾秋棠、毛晓波、黎明)

通讯作者: 左慧萍, Email: huangcg208@hotmail.com

inflammatory effect, up-regulation bcl-2 expression, and down-regulation caspase-3 expression. Minocycline could be used as an effective pharmacologic postconditioning drug to protect the cardiac injury.

【Key words】 Minocycline; Pharmacologic postconditioning; Ischemic postconditioning; Myocardial ischemia-reperfusion; Atherosclerosis

近年来,许多动物实验证实了缺血预处理和缺血后处理都能有效减轻缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤,减少心肌梗死范围(infarct size, IS)^[1-2]。由于缺血事件的发生不可预知,限制了缺血预适应临床应用,而缺血后处理的可操作性,使之成为研究的热点。在缺血后处理(ischemic postconditioning, IPoC)的基础上,逐渐发展起来了药物后处理(pharmacologic postconditioning, PPC)^[3-6]。但是这些研究常以正常动物作为研究对象,IPoC和PPC能否减轻病理状态下的缺血再灌注损伤,目前少有报道。米诺环素(Minocycline)作为抗生素,已成功应用于感染性疾病的治疗30年有余,不良反应发生率非常低^[7-8]。近年来,发现它对神经元、脑缺血再灌注有保护作用^[9-11]。动物实验也证实了米诺环素预适应干扰对肾脏及心肌的缺血再灌注有保护作用^[7,12-15]。但是米诺环素作为后适应药物干涉心肌缺血再灌注的研究尚无报道。本实验旨在观察动脉粥样硬化(AS)状态下的机械性和药物性缺血后处理对缺血再灌注的影响,从而确定米诺环素是否适合作为药物后处理发挥心脏保护作用,并探讨其可能机制。

材料和方法

1. AS动物模型制作及分组:40只雄性健康家兔(5~6月龄,1.5~1.8 kg重;华中科技大学实验动物学部提供),经耳缘静脉抽血查血脂后注入牛血清白蛋白0.4 g/只,以造成血管内膜免疫性损伤。此后高脂饲料喂养6周,复制成AS模型。随机分成3组,每组12只(剩4只备用),改喂普通饲料3 d后再次抽血测血脂。(1)I/R组:心肌缺血35 min,持续再灌注12 h;(2)IPoC组:心肌缺血35 min后,先给予20 s再灌注后再缺血20 s,共3次循环,然后持续再灌注12 h;(3)MT组:心肌缺血35 min,持续再灌注12 h,在缺血25 min时,即在持续再灌注前10 min时每只兔耳缘静脉注入米诺环素45 mg/kg。

2. 缺血再灌注模型制作:按赵秀梅等^[16]的球束垫扎法复制兔在体I/R模型。腹腔注射20%乌拉坦(5 ml/kg)麻醉,记录肢导联心电图。常规气管插管,机械辅助呼吸,开胸暴露心脏后,冠状动脉左前降支上垫扎充水压力为2 ATM的后扩张球束(Pioneer, 3.0 mm × 15 mm, MicroPort Corporation),压力泵压力调为14 ATM时充水球束阻断血流,将压力泵压力迅速调

为0 ATM时球束塌陷恢复血流。心电图显示ST段明显抬高后缝合胸腔和胸部皮肤,待兔苏醒后拔出气管插管,缝合气管和颈部皮肤,予正常饮食。造模及再灌注时,死亡3只,备用兔替补。

3. 血清生化指标检测:于持续再灌注3 h末,12 h末静脉取血3 ml,离心分离血清,-70℃保存待测。电化学发光免疫分析法(ECLIA)检测心肌肌钙蛋白(cTnT),比色法测量丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、髓过氧化物酶(MPO)、可溶性细胞黏附分子(sICAM)(按试剂盒说明书进行操作)。

实验结束时,每组取6只用于测量心肌梗死范围和细胞凋亡,另6个心脏液氮保存用于RT-PCR检测。

4. 心肌梗死范围测量:再灌注12 h末开胸,原位再次结扎左冠状动脉前降支,向心腔内快速注入2% Evan's Blue,自根部剪下心脏,剪去心房、右心室,冰生理盐水漂洗,垂直于左心室长轴将其横切成厚约2 mm的环形薄片,37℃水浴中1% TTC染色15 min。正常心肌为蓝色,梗死区为白色,缺血心肌未梗死区为红色。分别称重梗死区和缺血未梗死区心肌,心肌梗死范围(IS)以“梗死区心肌/梗死区和缺血未梗死区心肌的和”×100%表示。

5. 心肌凋亡细胞检测:取缺血区(左心室前壁中间段)心肌组织,10%中性甲醛固定24 h,常规石蜡包埋,每组各取两个不相连的切片,用末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记(TUNEL)法,按试剂盒说明进行心肌组织切片细胞凋亡的原位检测。光镜下调亡细胞核呈深浅不一的棕褐色,正常心肌细胞核呈蓝绿色。每张切片于凋亡细胞分布区域各取5个高倍视野,计算出平均每100个细胞中的凋亡细胞数,并以百分数表示凋亡指数(apoptotic index, AI)。

6. RT-PCR检测心肌组织bcl-2和caspase-3的表达:用Trizol法提取左心室心肌组织中的总RNA,按逆转录试剂盒说明合成cDNA。将cDNA模板加入bcl-2、caspase-3和β-actin上下游引物(引物序列见表1),反应条件为94℃ 30 s,57℃ 30 s,72℃ 30 s,40个循环。PCR产物于1.5%琼脂糖凝胶中电泳,SYNGENE凝胶成像系统自动扫描,以bcl-2和caspase-3吸光度值分别与β-actin吸光度值的比值代表bcl-2和caspase-3的相对表达量。

7. AS模型的组织形态学检查:实验结束后,解剖3组兔,分离主动脉,剥离外膜,10%甲醛固定24 h后,

表1 引物序列及产物片段

mRNA	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')	扩增产物大小(bp)
β-actin	GCCAACACAGTGTGTCTG	CACATCTGCTGGAAGTGG	295
bcl-2	TGTGGCCTTTCTTTGAGTTCG	CTCCAGCCTCCGTTATCC	131
caspase-3	ACCTCAGAGAGACATTCAC	CCCCACTCCAGTCATTCCTTT	185

纵行剪为两半,一半用作苏丹IV染色;另一半取主动脉弓段小片组织用作病理切片。取兔心脏左前降支小片组织作病理切片。常规方法制作病理切片,HE染色。

8. 统计学分析:采用SPSS 10.0软件,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异用单向方差分析,均数间两两比较用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. AS模型的检验:40只兔高脂饲料喂养6周后血脂明显升高,见表2。肉眼观察主动脉大体标本,主动脉内膜可见被苏丹IV染成红色的脂质斑块。光镜下观察主动脉和冠状动脉,内膜下可见大量泡沫细胞。

2. 三组再灌注后血清MDA和SOD比较(表3):与I/R组相比,IPoC组和MT组3h、12h的血清MDA水平明显降低,SOD活力明显提高,差异有统计学意义($P < 0.05$);IPoC组和MT组间MDA、SOD相比,无统计学差异($P > 0.05$)。随时间推移,三组MDA、SOD都在增加,12h的MDA、SOD是3h的2~3倍。

3. 三组再灌注后血清sICAM和MPO比较(表4):与I/R组相比,IPoC组和MT组3h、12h的血清sICAM、MPO水平明显降低,有统计学差异($P < 0.05$);IPoC组和MT组相比,无统计学差异($P > 0.05$)。随时间推移,I/R组的sICAM、MPO值都在增加,12h的sICAM约是3h的3倍,12h的MPO约是3h的1.6倍;IPoC组和MT组12h的sICAM约是3h的2倍,较I/R组增加度减少,12h的MPO与3h的MPO无明显变化,甚至MT组的12h MPO值较3h稍有降低。

4. 三组再灌注12h血清cTnT、心肌细胞凋亡和梗死范围的结果比较(表5):与I/R组相比,IPoC组和MT组的cTnT、AI及IS值都明显降低,有统计学差异($P < 0.05$);IPoC组和MT组间无统计学差异($P > 0.05$)。

5. 三组心肌组织bcl-2和caspase-3 mRNA的表达量比较:IPoC组bcl-2相对表达量为 0.72 ± 0.11 ,MT组bcl-2为 0.70 ± 0.06 ,都明显高于I/R组(0.36 ± 0.07),有统计学差异($P < 0.05$);IPoC组和MT组间bcl-2的表达量无统计学差异($P > 0.05$)。IPoC组caspase-3相对表达量为 0.73 ± 0.09 ,MT组caspase-3为 0.69 ± 0.10 ,都明显低于I/R组(1.21 ± 0.10),差异

有统计学意义($P < 0.05$);IPoC组和MT组间无统计学差异($P > 0.05$)。

表2 40只兔高脂饲养前后血脂比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	TC	HDL-C	LDL-C
高脂饮食前	2.1 ± 0.9	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3
高脂饮食后	10.5 ± 2.2^a	0.8 ± 0.3	4.6 ± 1.7^a

注:与高脂饮食前比较,^a $P < 0.05$;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇

表3 三组再灌注后血清MDA和SOD比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	MDA (μmol/L)		SOD (U/L)	
	3 h	12 h	3 h	12 h
I/R	5.12 ± 0.67	14.83 ± 1.31	54.47 ± 11.54	105.18 ± 16.72
IPoC	3.74 ± 0.61^a	10.56 ± 1.14^a	79.05 ± 13.16^a	203.32 ± 17.58^a
MT	3.85 ± 0.73^a	10.18 ± 1.20^a	80.21 ± 12.93^a	196.95 ± 15.36^a

注:与I/R组相比,^a $P < 0.05$

表4 三组再灌注后血清sICAM和MPO比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	sICAM (μg/L)		MPO (U/L)	
	3 h	12 h	3 h	12 h
I/R	42.7 ± 11.6	138.9 ± 14.3	8.2 ± 0.6	13.4 ± 0.7
IPoC	10.5 ± 4.2^a	21.4 ± 8.5^a	5.3 ± 0.5^a	5.9 ± 0.5^a
MT	9.8 ± 4.1^a	18.6 ± 5.2^a	5.8 ± 0.5^a	5.1 ± 0.5^a

注:与I/R组相比,^a $P < 0.05$

表5 三组再灌注12h血清cTnT、细胞AI和IS比较($\bar{x} \pm s$)

组别	cTnT (μg/L, n = 12)	AI (% , n = 6)	IS (% , n = 6)
I/R	4.12 ± 0.97	17.8 ± 1.8	54.5 ± 5.7
IPoC	2.75 ± 0.70^a	8.2 ± 1.5^a	30.2 ± 3.6^a
MT	2.69 ± 0.66^a	8.5 ± 1.4^a	27.4 ± 3.1^a

注:与I/R组相比,^a $P < 0.05$

讨 论

只有在病理状态下应用缺血后处理和药物后处理,才能体现其临床价值,而AS是心血管疾病的病理基础,故选用了AS兔作为研究对象。

缺血再灌注损伤的发生与氧化应激、钙超载、炎症反应等有关。氧自由基、炎症介质、炎性细胞之间相互作用的级联放大效应在缺血再灌注损伤中起重要作用。MDA可作细胞氧化损伤的标志,其水平的高低反

映了细胞氧化损伤的程度。SOD 作为机体细胞中抗氧化酶系统的关键酶之一,对于机体应对氧化应激性损伤具有重要的作用。MPO 是中性粒细胞的特异性酶,能催化产生多种活性氧化物,导致氧化性组织损伤,其激活程度与中性粒细胞聚集浸润缺血心肌组织的程度密切相关,其活性的测定可以反映中性粒细胞聚集和浸润的情况。ICAM 参与中性粒细胞黏附于血管内皮细胞,促进炎症细胞表达炎性介质,介导缺血再灌注损伤。ICAM-1 裂解、脱落至血液循环中形成 sICAM。sICAM 明显增多,反映炎症反应加重,与心肌损伤密切相关。

由表 3,4 知,缺血后处理和米诺环素明显抑制了活性氧的产生及脂质过氧化反应产物 MDA,增强了机体抗氧化损伤的能力;明显抑制了炎症反应,抑制了粒细胞黏附、聚集和浸润,从而抑制了氧自由基、炎症因子和炎症细胞之间相互作用的级联放大效应,减轻了缺血再灌注损伤。

缺血后处理保护心肌的机制,目前认为有两条途径:(1)被动途径:缺血后处理可减轻氧化应激,抑制钙超载,抑制炎症反应,抑制中性粒细胞黏附和聚集,改善血管内皮细胞;(2)主动激活内源性心脏保护机制:缺血后处理诱发触发因子释放,通过多条细胞内信号转导途径,如再灌注损伤补救激酶通路、炎症信号通路等,作用于多种效应器(如 mPTP、KATP),从而减少细胞凋亡和坏死。

细胞凋亡是缺血再灌注损伤及心脏功能丧失的关键机制。目前公认细胞凋亡的信号途径有线粒体途径和死亡受体途径,而 caspase-3 是这两条途径的共同通道,是凋亡发生的标志,是最重要的凋亡执行者^[17-19]。bcl-2 家族蛋白是线粒体途径的关键调节因子,是抗凋亡因子,能够多阶段、多层次阻滞凋亡的进程。caspase-3 和 bcl-2 水平高低是细胞发生凋亡与否的决定因素。

急性心肌梗死(AMI)由坏死和凋亡两种病理方式组成。表 5 显示,缺血后处理和米诺环素都能明显减少心肌酶 cTnT 的漏出,减少坏死,同时减少了心肌细胞的凋亡,从而减少了心肌梗死的范围。本实验显示,IPoC 和米诺环素明显上调了 bcl-2 的表达,下调了 caspase-3 的表达,从而抑制细胞凋亡,减少了再灌注损伤造成的细胞死亡,提示二者主动激活了内源性的心脏保护机制。

总之 IPoC 和米诺环素不仅通过被动途径保护心肌,更主要的是激活了内源性心脏保护机制,所以米诺环素可以作为药物后适应的触发因子,通过细胞内信号的转导途径,减少心肌细胞的凋亡和坏死。

应用 AS 兔做缺血后处理实验,很少见,相关的实

验结果也不一致。Iliodromitis 等^[20]报道 R(30 s)/I(30 s)×4 次循环的缺血后处理方案对于高脂饲料复制的 AS 兔模型的缺血再灌注无保护作用,不能减少心肌梗死面积。Donato 等^[21]报道的缺血后处理方案[R(30 s)/I(30 s)×2 次循环]对高脂饲料兔 AMI 模型有保护作用。提示后处理能否激活内源性心脏保护机制、减少心肌梗死范围与后处理干预方式有关。其实 Iliodromitis 等的阴性实验结果还与实验观察的时间太短有关,延长持续再灌注的时间可能出现阳性结果。

本实验显示,随着再灌注时间延长,缺血后处理对炎症反应、氧化应激的抑制更加明显,机体抗氧化损伤等的主动和被动保护作用更加强大,提示缺血后处理的保护作用不仅仅限于再灌注的早期,也存在于再灌注的晚期或更长时间^[22-23]。

米诺环素作为抗生素已成功应用于感染性疾病的治疗。近年来,在多种神经系统疾病和中枢神经系统损伤的动物模型研究中,发现米诺环素具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等作用,与其抗感染作用无关。这与本实验的结论一致,说明米诺环素同缺血后处理一样,对缺血再灌注的心肌有保护作用;米诺环素是一种有效的后处理药物。但是,感染参与了 AS 的发生和发展,提示米诺环素在 AMI 的后续治疗中将可能发挥更大的作用。

参 考 文 献

- [1] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285: H579-H588.
- [2] Penna C, Mancardi D, Raimondo S, et al. The paradigm of postconditioning to protect the heart. *J Cell Mol Med*, 2008, 12: 435-458.
- [3] Wakeno M, Minamino T, Seguchi O, et al. Long-term stimulation of adenosine A2b receptors begun after myocardial infarction prevents cardiac remodeling in rats. *Circulation*, 2006, 114: 1923-1932.
- [4] Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al. A randomized, double-blinded placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 1775-1780.
- [5] Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, et al. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction; the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J*, 2006, 27: 2400-2405.
- [6] Kerendi F, Kin H, Halkos ME, et al. Remote postconditioning: Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors. *Basic Res Cardiol*, 2005, 100: 404-412.
- [7] 刘兴, 曲方. Caspase 抑制剂与神经疾病. *中国临床神经科学*, 2005, 13: 218-222.
- [8] 张建初, 辛建保, 向菲, 等. 注射用盐酸米诺环素治疗呼吸和泌尿系感染的多中心随机对照临床研究. *中国抗生素杂志*, 2008, 33: 483-486.
- [9] Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature*, 2002, 417: 74-78.

- [10] Zhang W, Narayanan M, Friedlander RM. Additive neuroprotective effects of minocycline with creatine in a mouse model of ALS. *Ann Neurol*, 2003, 53:267-270.
- [11] Wu DC, Jackson-Lew I, Ila M, et al. Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease. *J Neurosci*, 2002, 22:1763-1771.
- [12] Scarabelli TM, Stephanou A, Pasini E, et al. Minocycline inhibits caspase activation and reactivation, increases the ratio of XIAP to smac/DIABLO, and reduces the mitochondrial leakage of cytochrome C and smac/DIABLO. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:865-874.
- [13] 余晓东, 吴小候, 杜孝文, 等. 米诺环素对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用. *重庆医科大学学报*, 2007, 32:1172-1174.
- [14] 潘蓓, 刘瑞珍, 谢宝明. 大鼠局灶性脑缺血再灌注后 pJNK、Bcl-2 的表达及米诺环素的保护作用. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7:700-701.
- [15] 沈晓燕, 王学军. 米诺环素对脑缺血再灌注损伤皮层 TrkA/Akt 通路的影响. *实用医学杂志*, 2009, 25:45-46.
- [16] 赵秀梅, 孙胜, 刘秀华. 垫扎球囊法复制大鼠在体心肌缺血/再灌注模型. *中国微循环*, 2007, 11:206-208.
- [17] Kohli V, Madden JF, Bentley RC, et al. Calpain mediates ischemic injury of thymyocardium through modulation of apoptosis and necrosis. *Gastroenterology*, 2004, 10:1053-1056.
- [18] Eefting F, Rensing B, Wigman J, et al. Role of apoptosis in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2004, 61:414-426.
- [19] 王雅坤, 郑玉云, 张昕. 线粒体与心肌缺血-再灌注损伤及他汀类药物的保护作用[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5:6684-6687.
- [20] Iliodromitis E, Zoga A, Vrettou A, et al. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits. *Atherosclerosis*, 2006, 188:356-362.
- [21] Donato M, D'Annunzio V, Berg G, et al. Ischemic postconditioning reduces infarct size by activation of A1 receptors and K⁺ (ATP) channels in both normal and hypercholesterolemic rabbits. *Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 49:287-292.
- [22] Mykytenko J, Kerendi F, Reeves JG, et al. Long-term inhibition of myocardial infarction by postconditioning during reperfusion. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102:90-100.
- [23] Hélène T, Christophe P, Patrick S, et al. Long-Term Benefit of Postconditioning. *Circulation*, 2008, 117:1037-1044.

(收稿日期:2011-12-01)

(本文编辑:张岚)

黄从刚, 曾秋棠, 李睿, 等. 米诺环素和缺血后处理对动脉粥样硬化兔心肌缺血再灌注的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(12):3234-3238.



中华医学学会