

[文章编号] 1007-3949(2010)18-05-0363-04

· 实验研究 ·

缺氧后复氧增强肥大心肌细胞糖和脂肪酸的氧化效应

刘伟¹, 杨溢¹, 秦孺子¹, 冯兵², 何作云³

(1. 武警广东总队医院内四科, 广东省广州市 510507; 第三军医大学新桥医院 2 肾内科, 3 心血管研究中心, 重庆市 400037)

[关键词] 缺氧后复氧; 肥大心肌细胞; 能量代谢

[摘要] 目的 探讨缺氧后复氧对肥大心肌细胞糖和脂肪酸的氧化效应。方法 血管紧张素 ① +去甲肾上腺素诱导原代培养大鼠心肌细胞肥大, 采用 $[\text{H}^3]$ -Leu掺入法和测定细胞表面积来鉴定心肌细胞肥大; 通过体外培养心肌细胞的缺氧后复氧模拟缺血再灌注模型; 采用同位素液闪计数法, 测定细胞糖和脂肪酸的氧化及丙酮酸脱氢酶、肉碱脂酰转移酶活性。结果 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 血管紧张素 ① + $1 \mu\text{mol/L}$ 去甲肾上腺素使心肌细胞体积增大63.94%, $[\text{H}^3]$ -Leu掺入量增加181.54% ($P < 0.01$), 成功建立心肌细胞肥大模型。缺氧8h丙酮酸脱氢酶活性降低, 糖氧化下降48%; 复氧后, 二者均上升到缺氧前的水平。缺氧8h肉碱脂酰转移酶活性降低, 脂肪酸氧化下降约60%, 复氧后, 二者均逐渐上升到缺氧前的水平。结论 缺氧时心肌细胞糖和脂肪酸氧化效应下降, 复氧后二者逐渐恢复, 丙酮酸脱氢酶和肉碱脂酰转移酶活性改变参与调节二者的变化。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Post-hypoxia Reoxygenation Enhanced Glucose Oxidation Effect and Fatty Acid Oxidation Effect of Hypertrophied Cardiomyocyte

LU Wei¹, YANG Yi¹, QIN Ru-Zi¹, FENG Bing², and HE Zuo-Yun³

(1. Fourth Medical Department, Armed Police Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510507; 2. Nephric Department, 3. Cardiovascular Disease Research Center, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[KEY WORDS] Hypoxia-Reoxygenation; Hypertrophied Cardiomyocytes; Energy Metabolism

[ABSTRACT] **Aim** To explore effects of hypoxia-reoxygenation on glucose oxidation and fatty acid oxidation (FAO) of hypertrophied cardiomyocytes. **Methods** Cultured rat cardiomyocytes were induced to be hypertrophy by angiotensin ① (Ang ①) and norepinephrine (NE), which was confirmed by $[\text{H}^3]$ -Leu incorporation in cardiomyocytes and detection surface area of cells. We established a model of post-hypoxia reoxygenation of cultured cardiac cells in vitro. Glucose oxidation, FAO and activity of pyruvate dehydrogenase (PDH) and carnitine palmitoyltransferase (CPT) were determined by liquid scintillation counting. **Results** Surface area of cells increased by 63.94% and $[\text{H}^3]$ -Leu incorporation by 181.54%, when $0.1 \mu\text{mol/L}$ Ang ① and $1 \mu\text{mol/L}$ NE were added in vitro. Activity of PDH decreased and glucose oxidation decreased by 48%; Activity of PDH and glucose oxidation recovered to the level of prehypoxia at 8 hours of reoxygenation. Activity of CPT decreased and FAO decreased by 60%; Activity of FAO and CPT recovered gradually to the level of prehypoxia during reoxygenation. **Conclusion** Glucose oxidation and fatty acid oxidation of hypertrophied cardiomyocyte decreased during hypoxia and both recovered during reoxygenation. Activity of PDH and CPT was involved in these changes.

大量研究表明, 能量代谢的改变参与了许多心脏疾病病理变化过程, 能量代谢途径的改变与心肌损伤、心功能不全关系密切。心肌是能量代谢活跃的组织, 心脏对氧的需求量大, 占机体 20% 以上。在胚胎发育阶段, 心肌细胞能量供应主要来源于糖酵解和乳酸的氧化, 出生后脂肪酸的氧化急剧增加, 很快成为心肌的主要能量来源, 约占总能量的 60%

~ 70%。其主要原因可能是, 心肌细胞内与能量代谢相关的酶及其蛋白基因表达发生了改变。心肌肥大时, 能量代谢途径发生了显著改变, 脂肪酸氧化显著降低, 而糖的利用明显增加, 相应地调控脂肪酸氧化的酶基因表达下降, 出现胚胎时代谢模式^[1], 肥大心肌在缺血后发生左心室功能紊乱比正常心肌更加明显。目前对肥大心肌缺氧后复氧能量代谢变化的机制尚未明了。本研究通过模拟体外培养肥大心肌缺血再灌注模型, 采用同位素液闪计数法, 测定缺氧后复氧肥大心肌细胞糖和脂肪酸的氧化及丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH)、肉碱脂酰转移酶 (carnitine palmitoyltransferase, CPT) 活性改变, 探讨缺氧后复氧对肥大心肌糖和脂肪酸氧化影响。

[收稿日期] 2010-03-08 [修回日期] 2010-05-15

[作者简介] 刘伟, 硕士, 主治医师, 从事心血管内科专业, E-mail 为 liuw1013@126.com。杨溢, 博士, 副主任医师, 从事心血管内科专业。何作云, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要在冠心病急性冠状动脉综合征发病机制与最佳治疗方案、高血压发病机制与靶器官保护的综合作用、动脉粥样硬化发病机制与防治方面开展研究, E-mail 为 hzy3903@126.com。

1 材料与方法

1.1 试剂及主要仪器

DMEM / F1(1: 1)、胎牛血清 (FBS) 购自美国 Hyclone 公司; 胰蛋白酶购自美国 Gibco 公司; 血管紧张素 Ang^{\oplus} (angiotension Ang^{\oplus})、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、CoASH、 NAD^+ 、己糖激酶、枸橼酸合成酶、天门冬氨酸乙酰氨基转移酶、DCA 和 N-马来酰亚胺 (N-ethylmaleimide, NEM) 均购自 Sigma 公司; $[^3\text{H}]\text{-Leu}$ 、 $[\text{U-}^{14}\text{C}]\text{天门冬氨酸}$ (207 mCi/mmol)、 $[\text{U-}^{14}\text{C}]\text{葡萄糖}$ (3 mCi/mmol)、 $\text{Na}[^1\text{-}^{14}\text{C}]\text{软脂酸}$ (2 $\mu\text{Ci}/\mu\text{mol}$) 和 (-)- $[\text{甲基-}^3\text{H}]\text{肉毒碱}$ (10 000 dpm/mmol) 购自英国 Amersham 公司; Dowex 50w-X8 (H^+ 形式, 100-200 网) 购自 Fluka 公司; 其他试剂由第三军医大学新桥医院中心实验室提供。主要仪器有超净工作台、 CO_2 孵箱和三气孵箱、倒置显微镜、LS6500 多功能液闪计数器 (BECKMAN COULTER TM Made in USA) 和自制顶管式闪烁代谢瓶。

1.2 心肌细胞的培养^[2]

取 2~3 天 Wistar 大鼠, 雌雄不限 (第三军医大学实验动物中心提供), 颈椎脱臼猝死, 无菌条件下取出心室组织, DHanks 液洗净残血, 切成约 1 mm \times 1 mm \times 1 mm 大小的碎块。弃 DHanks 液, 按体积 1: 15 加入 0.125% 胰蛋白酶, 于 37°C 磁力搅拌消化 5 min, 吸出上清液, 加含 10% FBS 终止胰酶消化。同条件下重复消化 7~9 次, 收集各次消化下来的细胞悬液 1 500 r/min 离心 5 min, 弃上清, 加含 10% FBS 的培养基, 在 37°C、5% CO_2 孵箱中差速贴壁培养 2 h 后, 除去非心肌细胞, 吸出未贴壁细胞, 配成 1×10^9 个/L 细胞浓度分装在 6 孔板中培养。培养第 3 天, 换无血清培养液, 向部分培养孔中加入 Ang^{\oplus} (0.1 $\mu\text{mol/L}$) + NE (1 $\mu\text{mol/L}$), 培养 24 h 后, 先做细胞肥大的测定, 在证实已发生肥大的基础上再做缺氧复氧培养及代谢指标的检测。

1.3 心肌细胞肥大的鉴定^[3]

通过测定培养的心肌细胞表面积反映心肌细胞肥大的程度和 $[^3\text{H}]\text{-Leu}$ 掺入量来反映细胞蛋白质合成的速率, 二者可说明细胞肥大的程度。用 IBSA 图像处理系统测定心肌细胞的周径和表面积, 每孔选 5 个视野, 每个视野测 20 个细胞, 求其平均值 (μm^2)。 $[^3\text{H}]\text{-Leu}$ 掺入量测定为在加入 Ang^{\oplus} + NE 同时加 $[^3\text{H}]\text{-Leu}$ 10 μCi 孔 (每孔细胞浓度约 1×10^9 个/L, 体积为 3 mL), 设立 3 个平行的复孔。培养 24 h 后, 用 DHanks 液冲洗 3 次, 加入 0.125%

胰蛋白酶液使细胞脱落, 将细胞收集在玻璃纤维滤膜上, 然后用 10% 三氯乙酸和无水乙醇冲洗, 烘干后, 加 5 mL 闪烁液在 LS6500 多功能液闪计数器进行放射性测定。单位用 dpm/孔。

1.4 缺氧后复氧培养

在加入 Ang^{\oplus} + NE 培养 24 h 发生肥大的心肌细胞, 更换培养液为含 10% FBS 的培养基。参照 Chen 等^[4] 方法, 放入三气孵箱中, 持续给 95% N_2 和 5% CO_2 , 控制氧分压在 5 mmHg 以下。培养 8 h 后, 恢复通气 (20% O_2 和 5% CO_2)。在 0、4、8、12 h 测细胞代谢指标。设缺氧前在 20% O_2 、5% CO_2 条件下培养的肥大心肌细胞为对照组。

1.5 缺氧后复氧糖氧化^[5]

吸去顶管式闪烁代谢瓶中细胞培养基, 用 37°C 温热的 PBS 轻洗一遍。加 0.5 mL Krebs Henseleit 重碳酸盐缓冲液 [含有 0.1% BSA, 0.25 mol/L $[\text{U-}^{14}\text{C}]\text{-D-葡萄糖}$ (每摩尔 $[\text{U-}^{14}\text{C}]\text{-D-葡萄糖}$ 放射性为 0.4 Ci), pH 7.4]。顶管式闪烁代谢瓶在 37°C 预温 10 min, 向瓶内通入 O_2/CO_2 (19: 1) 气体 2~3 min, 密闭瓶口, 37°C 70 r/min 振动温育 1 h 通过顶管浸过 0.1 mL 1.0 mol/L 乙醇钠玻璃纤维滤纸来收集 $^{14}\text{CO}_2$ 。加入 0.5 mL 4 mol/L HClD_4 终止试验, 2 h 后取出滤纸纤维膜用闪烁液 (含聚苯醚 0.5%、1,4-双(5-苯基-2-噁唑基)苯 0.02% 的二甲苯溶液) 洗脱蛋白, 暗适应 3 h 以上后, 洗脱液在 LS6500 多功能液闪计数器进行放射性测定。设含 $[\text{U-}^{14}\text{C}]\text{-D-葡萄糖}$ 不含细胞的为空白对照。用 Lowery^[6] 法测定每瓶细胞蛋白的含量。

1.6 缺氧后复氧脂肪酸氧化^[7]

Krebs Henseleit 重碳酸盐缓冲液中加入 0.5 mmol/L $\text{Na}[^1\text{-}^{14}\text{C}]\text{软脂酸}$ (2 $\mu\text{Ci}/\mu\text{mol}$)。37°C 预温 10 min, 向瓶内通入 O_2/CO_2 (19: 1) 气体 2~3 min, 密闭瓶口, 37°C 70 r/min 振动温育 1 h 通过顶管浸过 0.1 mL 1.0 mol/L 乙醇钠玻璃纤维滤纸来收集 $^{14}\text{CO}_2$ 。余方法与上述糖氧化测定相同。

1.7 细胞丙酮酸脱氢酶活性的测定

PDH 活性测定参照文献 [8] 方法加以改进。培养的心肌细胞吸去培养基后, 用 PBS 轻洗 2 遍, 加入含有葡萄糖、EGTA、 Tris-HCl 、 NaF 、DCA 和 0.1% Triton X-100 等匀浆液 [测量总 PDH (PDH_t) 时, 去掉 NaF 和 DCA, 增加己糖激酶], 1 min 后, 在含有 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、DCA、葡萄糖、己糖激酶等条件下, 37°C 温育 15 min, 然后加丙酮酸, 使其在丙酮酸脱氢酶的作用下发生催化反应生成乙酰 CoA 的含量来反映活化的 PDH (PDH_a) 和 PDH_t 乙酰 CoA 的测量

参照文献 [9]。Lowry法测量每孔心肌细胞蛋白质含量。最后用含 1 g 蛋白心肌细胞在 1 min 内产生的乙酰 CoA (μmol) 表示 PDH 活性 [$\mu\text{mol}/(\text{g} \cdot \text{min})$]。

1.8 细胞肉碱脂酰转移酶活性测定

按岳平等^[10]方法提取心肌细胞线粒体,以 Lowry法进行线粒体蛋白定量。CPT 活性测定参照 Crimbert等^[11]方法,在 0.5 mL 反应体系 [含 0.2 mmol/L (-)-[甲基-³H]肉毒碱, 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 软脂酰 CoA, 20 mmol/L HEPES buffer (pH 7.0), 1% BSA, 40 ~ 75 mmol/L KCl, 7.5 mmol/L 蔗糖, 22.5 mmol/L 甘露醇, 2 mmol/L KCN, 线粒体样本] 中 30°C 温育 4 min, 2 mL 6% HCD₄ 终止反应, 3 000 r/min 离心 10 min。沉淀物用 2 mL 6% HCD₄ 冲洗一次, 溶于 1.6 mL 水中, 加 1 mL n-butanol 摇匀, 加 0.4 mL 6% HCD₄ 摇匀, 加 0.1 mL 饱和硫酸铵摇匀, 离心分离水相和 n-butanol 相。n-butanol 相进行放射性测定。

1.9 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 利用 SPSS 软件进行统计分析。多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 两组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 心肌细胞肥大的鉴定

原代培养的心肌细胞加入 Ang[⊕]+ NE 培养 24 h 后, 细胞表面积明显增加 (163.94%); [³H]-Leu 掺入量显著提高, 表明细胞蛋白合成速率显著增强 (281.54%), 心肌细胞已经发生了肥大 (表 1)。

表 1 血管紧张素[⊕]和去甲肾上腺素对心肌细胞表面积和 [³H]-Leu 掺入量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

分 组	表面积 (μm^2)	[³ H]-Leu 掺入量 (dpm/孔)
对照组	375.5 ± 23.1	1 384.2 ± 81.2
Ang [⊕] + NE 组	615.5 ± 32.5 ^a	3 897.2 ± 321.3 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 缺氧后复氧糖氧化

与缺氧前相比, 缺氧 8 h 后, 心肌细胞葡萄糖的有氧氧化下降 48% 左右 ($P < 0.05$), 但随着有氧恢复, 糖氧化也逐渐恢复, 在复氧 8 h 后接近缺氧前的水平 ($P > 0.05$, 表 2)。

2.3 缺氧后复氧脂肪酸氧化

肥大心肌细胞在缺氧 8 h 后, 脂肪酸氧化下降

60% 以上 ($P < 0.05$), 在复氧培养的 0~8 h 内, 脂肪酸代谢快速上升, 12 h 后接近缺氧前的水平 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 缺氧后心肌细胞糖氧化和脂肪酸氧化随复氧时间长短的变化 [$\text{mmol}/(\text{min} \cdot \text{mg})$]

分 组	糖氧化	脂肪酸氧化
对照组	0.52 ± 0.11	5.00 ± 0.51
缺氧组	0.28 ± 0.04 ^a	2.04 ± 0.12 ^a
复氧 4 h	0.40 ± 0.07 ^a	3.80 ± 0.17 ^a
复氧 8 h	0.49 ± 0.05 ^b	4.23 ± 0.25 ^b
复氧 12 h	0.51 ± 0.08 ^b	4.61 ± 0.37 ^b

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比; b 为 $P < 0.05$ 与缺氧组比较。

2.4 缺氧后复氧丙酮酸脱氢酶活性

心肌细胞缺氧环境下, PDH_a 活性降低 ($P < 0.05$), 但总的 PDH (PDH_t) 变化不明显 ($P > 0.05$), 因而 PDH_a/PDH_t 降低。但随着有氧环境的恢复, PDH_a 和 PDH_a/PDH_t 逐渐恢复到缺氧前的水平 ($P > 0.05$, 表 3)。

2.5 缺氧后复氧肉碱脂酰转移酶活性

在缺氧后 8 h 测得 CPT 活性比对照组明显下降 ($P < 0.05$), 表明在缺氧条件下, 心肌细胞的 CPT 活性受到抑制, 但随着有氧的恢复 CPT 活性逐渐上升, 在复氧 12 h 后, CPT 活性接近或略低于缺氧前的水平 ($P > 0.05$, 表 3)。

表 3 缺氧后心肌细胞丙酮酸脱氢酶和肉碱脂酰转移酶活性随复氧时间长短的变化

分 组	PDH 活性 [$\mu\text{mol}/(\text{g} \cdot \text{min})$]	CPT 活性 [$\text{mmol}/(\text{mg} \cdot \text{min})$]
对照组	6.75 ± 0.60	14.78 ± 0.98
缺氧组	3.58 ± 0.24 ^a	9.60 ± 0.46 ^a
复氧 4 h	5.52 ± 0.41 ^a	11.25 ± 0.62 ^a
复氧 8 h	6.57 ± 0.43 ^b	13.18 ± 0.71 ^b
复氧 12 h	7.31 ± 0.51 ^b	13.21 ± 0.81 ^b

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比; b 为 $P < 0.05$ 与缺氧组比较。

3 讨论

心肌肥大是许多血管刺激因素作用的共同结果, 如高血压、心肌缺血、瓣膜病和心功能衰竭等。体液因素在其发生中亦起重要作用, 如 NE 和 Ang[⊕]等, 其中 NE 可激动 α 受体引起心肌肥大反应^[12]。我们的研究表明, 加入 Ang[⊕]和 NE 培养 24 h 后, 心肌细胞表面积及细胞蛋白合成速率均得到

明显提高。顶管式闪烁代谢瓶装置最初是用于细菌代谢的检测,本研究经过稍加改进后用于收集心肌代谢时释放 $^{14}\text{CO}_2$,直接测定糖和脂肪酸代谢率,为心肌细胞代谢提供一种简便、实用的方法。

心肌缺血(缺氧)时,脂肪酸、丙酮酸等有氧氧化代谢明显受到抑制,心脏主要增加糖的摄取和糖酵解来提供能量,造成乳酸、 H^+ 等糖酵解产物的堆积。缺血缺氧所致的葡萄糖摄取增加部分因为缺氧诱导了主要葡萄糖转运体4(glucose transporter 4 GLUT-4)转位到了肌质网,持续的缺氧还可增加GLUT-1的表达。另外,缺血缺氧还能增加己糖激酶的活性,这些变化有利于糖酵解的增强。再灌注时,多数情况下,正常心肌细胞有氧代谢能恢复到缺血前的水平,但在高浓度脂肪酸存在时,可能对糖氧化抑制,延长因糖酵解与糖氧化失衡产生过多 H^+ 的恢复。肥大心肌缺血再灌注,糖、乳酸氧化代谢也能恢复到缺血前的水平,此时出现特异性的变化是糖酵解率明显加速,心肌糖原合成明显增加,许多与糖酵解有关的酶活性增强,PDH异构酶、烯醇化酶、肌酸激酶等更多地向无氧、胚胎形式转化^[1],而糖氧化没有相应上升,导致糖酵解途径产生的ATP水解,生成的 H^+ 产物增加,超出肥大心肌细胞处理能力使细胞发生酸中毒。本研究发现,缺氧时,PDH a活性下降47%,PDH a/PDH t下降45.8%,糖氧化下降48%左右。但随着供氧的恢复,PDH a和PDH a/PDH t逐渐恢复到缺氧前的水平。与之相对应的,细胞糖氧化也由缺氧时的 $0.28\text{ mmol}/(\text{m in} \cdot \text{mg})$ 上升到接近缺氧前水平 $[0.49\text{ mmol}/(\text{m in} \cdot \text{mg})]$ 。故此,我们认为,PDH活性改变参与肥大心肌细胞缺氧后复氧时糖氧化的变化过程,干预PDH活性,如冠状动脉介入技术或冠状动脉旁路术可能为改善缺血缺氧后肥大心肌细胞糖氧化提供一条有效的途径。

肥大心肌即使在无缺血的情况下,也可因肉碱含量的下降出现脂肪酸氧化下降,导致心肌能量储备降低,处于饥饿状态^[13]。缺血(缺氧)再灌注(缺氧后复氧)时,脂肪酸氧化代谢也能恢复到缺血前的水平,在正常情况下,心肌脂肪酸氧化与心脏作功负荷密切相关,但在缺血再灌注时这种关系被破坏,脂肪酸氧化与机械功能出现了明显的不协调,机械

功能的恢复与循环中脂肪酸的浓度成反比。以往也有研究表明,心肌梗死与心脏旁路术后,血中的脂肪酸水平明显上升,以致再灌注时,缺血的心肌接触高浓度的脂肪酸,增加了患者心肌梗死面积和死亡率。然而,本研究在缺氧8 h后利用液闪法检测CPT活性,发现与对照组相比明显下降,但在复氧12 h后,CPT活性接近缺氧前水平。缺氧后脂肪酸氧化效率较对照组下降60%以上,随着复氧时间的延长,脂肪酸氧化逐渐恢复,接近缺氧前水平。因此,缺氧后复氧可通过增强CPT活性改善心肌细胞脂肪酸氧化。目前,除了CPT活性增强外,尚不能确定还有哪些因素作用于缺氧后复氧心肌细胞脂肪酸氧化效应。

[参考文献]

- [1] Taegtmeyer H, Sen S, Vela D. Return to the fetal gene program: a suggested metabolic link to gene expression in the heart [J]. *Ann N Y Acad Sci* 2010 **1188**: 191-198
- [2] 曾琳琳, 张晓刚, 胡波. 高糖对体外培养的乳鼠心肌细胞脂代谢的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006 **14** (8): 673-676
- [3] 曾武涛, 马虹, 鲁伟. 血管紧张素-(1-7)在血管紧张素 II 诱导心肌细胞肥大中的作用 [J]. *中华心血管病杂志*, 2000 **28** (6): 460-463
- [4] Chen H, Li D, Roberts GJ et al. Eicosapentanoic acid inhibits hypoxia-reoxygenation-induced injury by attenuating upregulation of MMP-1 in adult rat myocytes [J]. *Cardiovasc Res* 2003 **59** (1): 7-13
- [5] Dhalla NS, Ehmosekhi AB, Hata T, et al. Status of myocardial antioxidants in ischemia reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res* 2000 **47** (3): 446-456
- [6] Lowery O H, Rosebrough N J, Farr A L, et al. Protein measurement with folin phenol reagent [J]. *J Biol Chem*, 1951 **193** (1): 265-275
- [7] Sambandan N, Lopaschuk GD, Brownsey RW, et al. Energy metabolism in the hypertrophied heart [J]. *Heart Fail Rev*, 2002 **7** (2): 161-173
- [8] Constantin T D, Cederblad G, Hulman E. A sensitive radioisotopic assay of yuvatedehydrogenase complex in human muscle tissue [J]. *Anal Biochem*, 1991 **198** (2): 347
- [9] Collins-Nakai R L, Noseworthy D, Lopaschuk G D. Epinephrine increases ATP production in hearts by preferentially increasing glucose metabolism [J]. *Am J Physiol* 1994 **267** (5Pt2): H1862-871
- [10] 岳平, 付世英, 黄永麟, 等. 再灌注损伤心肌线粒体呼吸酶系的变化 [J]. *中华心血管病杂志*, 1991 **19** (1): 36-38
- [11] Crimbert S, Fisch C, Deschamps D, et al. Effect of female sex hormones on mitochondria: possible role in acute fatty liver of pregnancy [J]. *Am J Physiol* 1995 **268** (1Pt): G107-115
- [12] Mervaala E, Biala A, Merasto S, et al. Metabolics in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy [J]. *Hypertension*, 2010 **55** (2): 508-515
- [13] Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodeling [J]. *Cardiovasc Res* 2009 **81** (3): 412-419

(此文编辑 许雪梅)