

应用压力-容积环评价曲美他嗪对大鼠心肌顿抑的影响

吴南狄, 张英杰

(辽宁医学院附属第一医院心内科, 辽宁省锦州市 121001)

[关键词] 心肌顿抑; 能量代谢; 压力-容积环; 曲美他嗪

[摘要] **目的** 应用压力-容积环评价曲美他嗪对大鼠心肌顿抑的影响及可能机制。**方法** 30 只雄性 SD 大鼠, 随机等分成 3 组: 对照组、心肌顿抑组(生理盐水 2 mL)和曲美他嗪组(曲美他嗪片 3 mg/kg)。结扎冠状动脉左前降支 20 min 再灌注 120 min, 制作大鼠心肌顿抑模型(对照组只穿线不结扎)。用压力-容积系统动态观察心率、左心室收缩期末压、收缩期末压力容积、左心室舒张期末压及舒张期末压力容积等血流动力学变量以及压力-容积环变化, 并应用软件 PowerLab 系统离线分析; 再灌注结束后测定大鼠心肌组织中 ATP 含量、ATP 酶活性及磷酸果糖激酶活性, 并应用体视学方法定量分析大鼠心肌线粒体的变化。**结果** 与心肌顿抑组相比, 曲美他嗪组舒张期末压、收缩期末容积、前负荷补充搏功均显著降低($P < 0.01$), 舒张期末压力-容积也降低($P < 0.05$); 舒张期末容积、收缩期末压力容积均显著升高($P < 0.01$), ATP 含量及 ATP 酶(Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase 和 Na^{+} - K^{+} ATPase)活性增加($P < 0.05$); 磷酸果糖激酶活性显著增加($P < 0.01$); 心肌线粒体损伤显著减轻($P < 0.01$)。**结论** 曲美他嗪可以通过改善能量代谢降低心肌顿抑的发生, 压力-容积环能准确敏感地评价心功能。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Effect of Trimetazidine on Myocardial Stunning by Pressure-volume Loops in Rats

WU Nan-Di, and ZHANG Ying-Jie

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

[KEY WORDS] Myocardial Stunning; Energy Metabolism; Pressure-Volume; Trimetazidine

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effect of trimetazidine on myocardial stunning by pressure-volume loops in rats and its probable mechanism. **Methods** Thirty SD rats were randomly divided into 3 groups equally, control group and myocardial stunning group (physiological saline 2 mL), trimetazidine group (trimetazidine tablet 3 mg/kg). All rats, except for those in control group, were subjected to 20 minutes of left anterior descending artery occlusion and 120 minutes reperfusion, while in control group only threading without ligation. Hemodynamic variables (as heart rate, left ventricular end-diastolic pressure, left ventricular end-systolic pressure and so on) were dynamically observed by the pressure-volume loops and PowerLab system and software offline were applied to analyse. Myocardial tissue ATP content, ATPase activity and phosphate fructokinase (PFK) activity were detected after reperfusion for 120 min, and myocardial mitochondria ultrastructure was tested using the electron microscope by stereology method. **Results** Compared with myocardial stunning group, in trimetazidine group, end-diastolic pressure (EDP), end-systolic volume (ESV) and preload recruited stroke work (PRSW) were significantly reduced ($P < 0.01$), end-diastolic pressure-volume (EDPVR) were also decreased ($P < 0.05$). End-diastolic volume (EDV) and end-systolic pressure-volume (ESPVR) were obviously increased by pressure volume ring analysis. ATP content and ATPase activity elevated (Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase and Na^{+} - K^{+} ATPase, $P < 0.05$); PFK activity added ($P < 0.01$); and myocardial mitochondria ultrastructure significantly ameliorated abnormal changes ($P < 0.01$). **Conclusions** Trimetazidine attenuates myocardial stunning by the energy metabolism, and pressure volume ring can evaluate cardiac function accurately and sensitively.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 再灌注治疗后, 其机械功能障碍却需数小时、数天、甚至数周才能完全恢复, 即存在心肌顿抑的现象。心肌顿抑是影响急性心肌梗死介入治疗预

[收稿日期] 2013-02-27

[作者简介] 吴南狄, 硕士研究生, 医师, 研究方向为缺血再灌注心功能, E-mail 为 182076480@qq.com。通讯作者张英杰, 博士, 教授, 研究方向为缺血再灌注, E-mail 为 zhangyingjiejinzhou@126.com。

后的独立危险因素,其再梗死、恶性心律失常和心力衰竭的发生率和病死率明显增加。曲美他嗪是最新一代的口服代谢类药物,可在心肌缺血状态下,促进葡萄糖的氧化,维持细胞正常能量代谢,而不引起血液动力学的改变^[1]。压力-容积环可通过实时描述心室活动各时相中压力和容积相互作用的关系,描记心脏的收缩和舒张功能的变化而不依赖于前负荷的改变^[2],目前国内尚少研究。本研究利用大鼠在体心肌顿抑模型,应用压力-容积环评价心功能的变化,观察曲美他嗪对心肌顿抑的影响并初步探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

30 只雄性 SD 大鼠,体重 298 ± 22 g (辽宁医学院动物实验中心提供),实验前适应性喂养 1 周。随机等分成 3 组:对照组、心肌顿抑组和曲美他嗪组。对照组及心肌顿抑组每日给予生理盐水 2 mL,曲美他嗪组每日给予曲美他嗪片 (3 mg/kg,每天 2 次),灌胃 1 周。

1.2 试剂和仪器

曲美他嗪片 (法国施维雅公司),ATP 标准品 (美国 Sigma 公司),ATP 酶试剂盒 (超微量 Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase; Na^{+} - K^{+} ATPase 试剂盒,购自南京建成生物工程研究所),磷酸果糖激酶 (phosphate fructokinase,PFK) (美国 Sigma 公司);高效液相色谱仪 (LC-9A,日本岛津电子仪器公司),MP150-16 通道多导生理记录仪 (美国 Biopac 公司),ADVantage TM system (美国 Scisense 公司),JEM-1200EX 型透射电镜 (日本奥林帕斯)等。

1.3 大鼠心肌顿抑模型制备

10%乌拉坦 5 mL/kg 腹腔麻醉,肝素钠 (500 IU/kg)迅速抗凝化。气管插管进行机械通气 (呼吸频率:60 次/分;潮气量:10 ~ 15 mL;呼吸比 1:3);分离左侧颈总动脉,将压力容积导管 (SPR-838,Millar Instruments, TX, USA) 插入左心室,并链接 MP150-16 导生理记录仪检测心脏舒张和收缩功能变化。开胸暴露心脏,缝线结扎大鼠心脏左前冠状动脉降支,缺血 20 min 后剪开结扎线再灌注 120 min;对照组只穿线不结扎。出现特征性压力-容积环为顿抑模型成功标志。

1.4 大鼠心功能检测

用压力-容积系统动态观察心率、舒张期末压力 (end-diastolic pressure, EDP)、舒张期末压力容积

(end-diastolic pressure-volume, EDPVR)、左心室压力降低速率 ($-\text{dp}/\text{dt}_{\min}$)、收缩期末压力 (end-systolic pressure, ESP)、收缩期末压力容积 (end-systolic pressure-volume, ESPVR)、左心室压力升高速率 ($+\text{dp}/\text{dt}_{\max}$) 等血流动力学变量及压力-容积环变化。记录再灌注 120 min 所有血流动力学变量。应用软件 PowerLab 系统离线分析。

1.5 心肌组织 ATP 含量、ATP 酶活性及磷酸果糖激酶活性的检测

再灌注结束后取缺血区心肌组织 100 mg,超声波细胞粉碎器制成心肌组织匀浆,应用高效液相色谱仪 (HPLC) 测定 ATP 含量与 PFK 含量,按照试剂盒说明应用比色法分别测定 Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase、 Na^{+} - K^{+} ATPase 含量。

1.6 线粒体超微结构分析

对心肌组织线粒体进行定量研究,即在各组包埋块的超薄切片中,于透射电镜 12000 倍下随即拍摄 10 个不同视野,每组共拍摄 20 个视野,然后按体视学网格测量方法和计算公式分别计算出心肌细胞线粒体的体密度 (V_v)、面数密度 (N_A) 和比表面 (δ)。计算方法如下: $V_v = \Sigma P_{xi} / \Sigma P_{ii}$; $N_A = \Sigma N_x / a \Sigma P_{ii}$; $\delta = 2 \Sigma l_{xi} / Z \Sigma P_{ii}$ 。其中 P_{xi} 为每张照片上落在线粒体内的测试点数目; N_x 为每张照片上参照系内线粒体的截面数; a 为每个测试点对应的测试小方格面积; l_{xi} 膜截线与测试线的交叉数点; Z 为常数,是一个测试点多代表的测试线长,即等于小方格边长的 2 倍。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 曲美他嗪对心肌顿抑后心功能的影响

2.1.1 典型缺血再灌注后心功能的改变对应的压力-容积环变化 正常心室压力-容积环面积小,位于坐标的左下方;缺血再灌注后,随着心功能的逐渐减退,环体面积增大,向右移,EDPVR 斜率逐渐变大 (图 1)。

2.1.2 曲美他嗪对大鼠顿抑心肌心功能的影响

用压力-容积系统动态观察再灌注 120 min 时血流动力学变量以及压力-容积环变化,并应用软件 PowerLab 系统离线分析。与对照组比较,心肌顿抑组 EDP、收缩期末容积 (end-systolic volume, ESV)、前

负荷补充搏功 (preload recruited stroke work, PR-SW)、EDPVR、 $-dp/dt_{min}$ 显著升高 ($P < 0.01$), ESP、心输出量 (CO)、舒张期末容积 (end-diastolic volume, EDV)、射血分数 (EF)、搏出功 (stroke work, SW)、收缩期末弹性 (Ees)、ESPVR、 $+dp/dt_{max}$ 显著

降低 ($P < 0.01$); 与心肌顿抑组相比, 曲美他嗪组 EDP、ESV、PRSW、 $-dp/dt_{min}$ 显著降低 ($P < 0.01$), EDPVR 也降低 ($P < 0.05$), ESP、CO、EDV、EF、SW、Ees、ESPVR、 $+dp/dt_{max}$ 显著升高 ($P < 0.01$; 表 1 和图 2、图 3)。

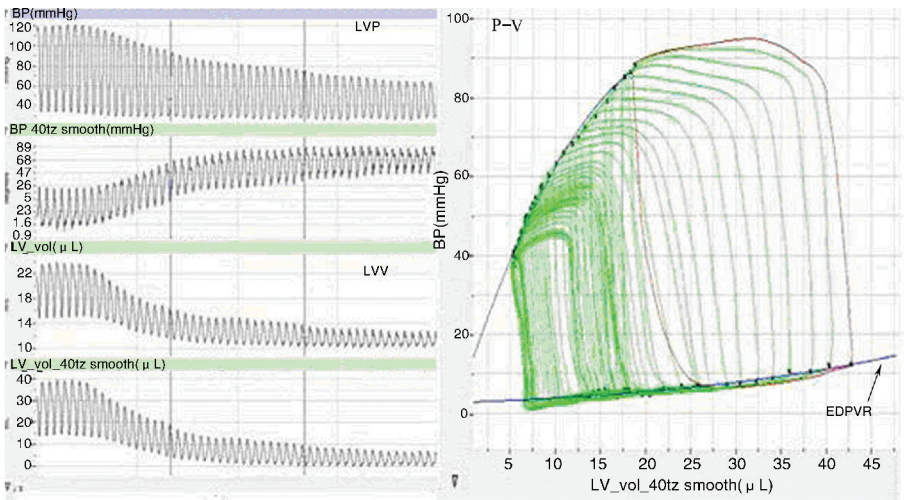


图 1. 典型缺血再灌注后心功能的改变对应的压力-容积环变化 左侧为瞬间的左心室压力及瞬间的左心室容积;右侧为绘制的左心室压力同时相对应的左心室容积曲线即压力-容积环。

Figure 1. Typical pressure-volume loop changes correspondent to ischemia-reperfusion cardiac function

表 1. 曲美他嗪对大鼠顿抑心肌心功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1. The effects of trimetazidine on cardiac function of myocardial stunning in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

指 标	对照组	心肌顿抑组	曲美他嗪组
HR(次/分)	355.00 ± 3.89	399.00 ± 4.89	375.00 ± 18.60
ESP(mmHg)	135.70 ± 7.10	91.37 ± 6.64 ^b	125.36 ± 5.55 ^{ad}
EDP(mmHg)	5.55 ± 0.46	10.63 ± 0.42 ^b	8.80 ± 0.49 ^{ad}
CO(mL/min)	63.91 ± 2.46	55.50 ± 3.13 ^b	59.01 ± 2.49 ^{bd}
ESV(μL)	61.90 ± 5.54	109.10 ± 8.03 ^b	87.01 ± 5.18 ^{ad}
EDV(μL)	178.70 ± 11.12	113.10 ± 7.50 ^b	148.50 ± 9.46 ^{ad}
EF	62.00% ± 2.98%	44.50% ± 3.65% ^b	56.90% ± 2.02% ^{ad}
SW	13076 ± 607	9745 ± 133 ^b	12153 ± 191 ^{bd}
Ees	0.26 ± 0.04	0.15 ± 0.30 ^b	0.20 ± 0.01 ^{ad}
+dp/dt _{max} (mmHg/s)	10053 ± 746	7162 ± 278 ^b	8996 ± 292 ^{ad}
PRSW(mmHg)	80.40 ± 3.02	114.10 ± 6.30 ^b	101.90 ± 6.85 ^{ad}
ESPVR	0.99 ± 0.04	0.70 ± 0.07 ^b	0.85 ± 0.10 ^{ad}
-dp/dt _{min} (mmHg/s)	5409 ± 235	6080 ± 172 ^b	5703 ± 218 ^{ad}
EDPVR	0.07 ± 0.01	0.38 ± 0.02 ^b	0.10 ± 0.04 ^{ac}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与心肌顿抑组比较。

2.2 曲美他嗪对 ATP 含量、ATP 酶、磷酸果糖激酶的影响

与对照组比, 心肌顿抑组 ATP 含量及 ATP 酶活性显著降低 ($P < 0.05$), PFK 酶活性显著增加 ($P <$

0.01); 与心肌顿抑组比, 曲美他嗪组 ATP 含量及 ATP 酶活性增加 ($P < 0.05$), PFK 酶活性显著降低 ($P < 0.01$; 表 2)。

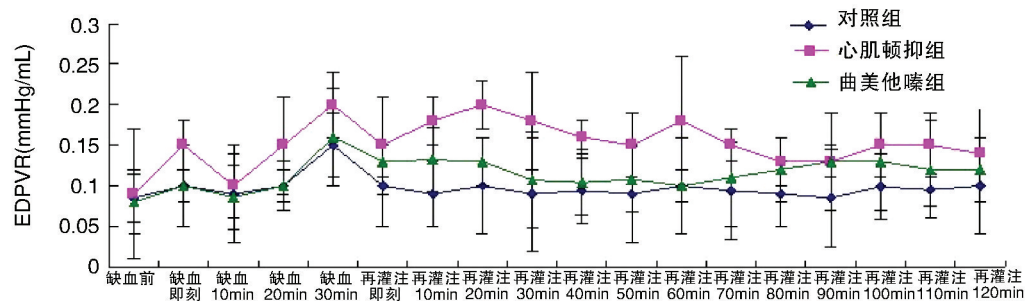


图 2. 曲美他嗪对大鼠顿抑心肌 EDPVR 的影响

Figure 2. The effect of trimetazidine on myocardial stunning EDPVR in rats

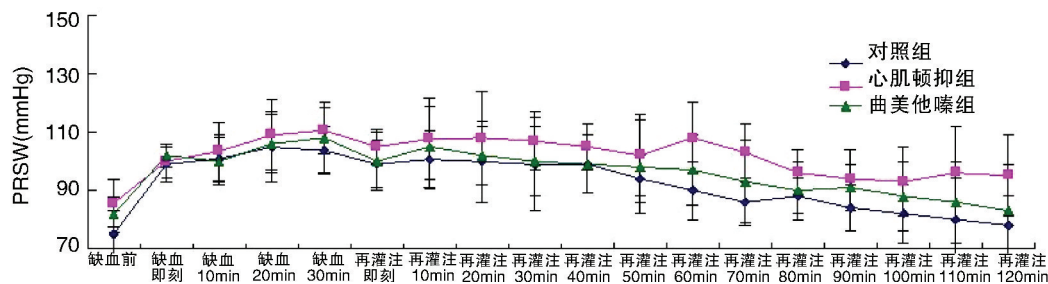


图 3. 曲美他嗪对大鼠顿抑心肌前负荷再充盈搏功的影响

Figure 3. The effect of rimetazidine on preload recruitable stroke work in myocardial stunning

表 2. 曲美他嗪对大鼠顿抑心肌 ATP 含量、ATP 酶及磷酸果糖激酶的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2. The effects of trimetazidine on myocardial ATP content, ATPase and of phosphoric acid fructose kinase in rats

分 组	ATP($\mu\text{mol/g}$)	Ca ²⁺ -Mg ²⁺ ATPase(U/mg)	Na ⁺ -K ⁺ ATPase(U/mg)	PFK[U/(mg · min)]
对照组	9. 06 \pm 0. 19	7. 36 \pm 0. 25	7. 52 \pm 0. 30	0. 17 \pm 0. 04
心肌顿抑组	7. 02 \pm 0. 44 ^a	4. 60 \pm 0. 26 ^a	4. 46 \pm 0. 21 ^a	0. 52 \pm 0. 04 ^b
曲美他嗪组	7. 56 \pm 0. 63 ^{ac}	5. 87 \pm 0. 25 ^{bc}	5. 78 \pm 0. 26 ^{bc}	0. 34 \pm 0. 07 ^{bd}

a 为 $P < 0. 05$, b 为 $P < 0. 01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0. 05$, d 为 $P < 0. 01$, 与心肌顿抑组比较。

2. 3 曲美他嗪对大鼠顿抑心肌线粒体超微结构的影响

与对照组相比,心肌顿抑组心肌细胞线粒体 V_v 显著升高, N_A 、 δ 显著降低 ($P < 0. 01$); 与心肌顿抑组相比,曲美他嗪组可明显改善心肌线粒体损伤, V_v 显著降低, N_A 、 δ 显著升高 ($P < 0. 01$; 表 3 和图 4)。

表 3. 曲美他嗪对大鼠顿抑心肌线粒体的 V_v 、 N_A 及 δ 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3. The effects of trimetazidine on myocardial stunning mitochondrial V_v , N_A and δ in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分 组	V_v	N_A (μm)	δ
对照组	15. 56% \pm 0. 30%	0. 628 \pm 0. 01	42. 70% \pm 0. 59%
心肌顿抑组	23. 07% \pm 0. 77% ^b	0. 311 \pm 0. 01 ^{bd}	27. 84% \pm 0. 40% ^b
曲美他嗪组	18. 35% \pm 0. 22% ^{ac}	0. 505 \pm 0. 01 ^{ac}	37. 57% \pm 0. 32% ^{ac}

a 为 $P < 0. 05$, b 为 $P < 0. 01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0. 01$, 与心肌顿抑组比较。

3 讨 论

压力-容积环可定量、直观的反映心功能多项指标,国外已有报道用于心功能的研究^[3,4]。但对心肌缺血再灌注后顿抑心肌的心功能评价尚少报道。本研究采用压力-容积环监测并分析曲美他嗪对缺血再灌注后顿抑心肌心功能的影响,发现随着时间的推移,与对照组比较,心肌顿抑组 EDP、ESV、PR-SW、EDPVR、 $-dp/dt_{min}$ 明显升高,而 ESP、CO、EDV、EF、SW、Ees、ESPVR、 $+dp/dt_{max}$ 降低。提示反映收缩功能 EF、SW、Ees、ESPVR、PRSW、 $+dp/dt_{max}$ 等及反映舒张功能 EDPVR、 $-dp/dt_{min}$ 等指标均未恢复到缺血前水平,说明再灌注后虽然血供恢复了,但是心脏的收缩与舒张功能仍然低下,即有心肌顿抑的现象存在^[5]。曲美他嗪组以上指标较心肌顿抑组均有明显的改善,说明曲美他嗪有提高循环效率、

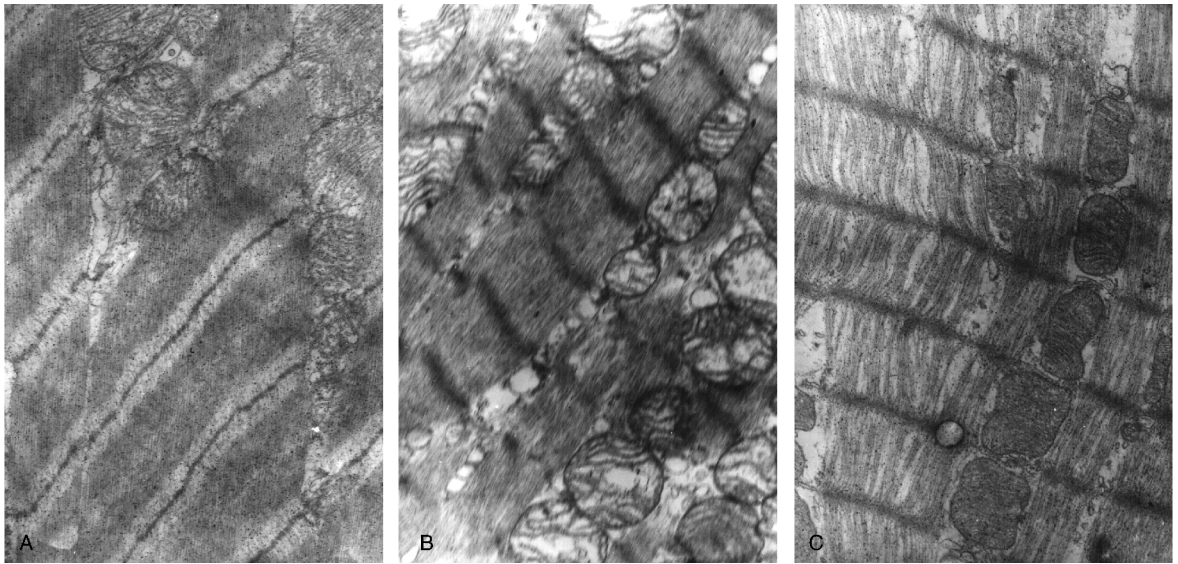


图 4. 曲美他嗪对大鼠顿抑心肌线粒体超微结构的影响 A 为对照组:肌原纤维排列整齐,各肌节清晰,线粒体结构完整、清晰,心肌细胞未见异常;B 为心肌顿抑组:肌节肌丝断裂,线粒体明显损伤,高度肿胀呈空泡状,嵴断裂;C 为曲美他嗪组:各肌节清晰,线粒体结构基本正常,轻度肿胀,嵴紊乱,无断裂。

Figure 4. The effects of trimetazidine on myocardial stunning mitochondria ultrastructure in rats

增加心输出量、提高心肌收缩力和改善缺血后心肌顺应性等增加心功能的作用。

近年来人们逐渐认识到,发生心肌顿抑后,心肌存在能量代谢障碍,而线粒体是 ATP 产生和储存的主要场所,ATP 是心肌能量代谢的直接来源,为自身新陈代谢提供能量,心肌组织 ATP 酶活性的多少代表了能量物质保存和消耗的程度^[6],心肌超微结构的变化是反应心肌受损伤程度的有效指标,与线粒体结构和功能的变化相关^[7]。本实验研究显示,与对照组相比,心肌顿抑组的收缩与舒张功能显著下降,线粒体高度肿胀,明显损伤;同时,ATP 含量及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} \text{ATP}$ 酶含量均降低。表明心肌顿抑时存在心肌能量代谢异常,其机制可能是缺血再灌注后顿抑心肌的线粒体损伤严重,使 ATP 产生减少,细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ 和肌质网 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} \text{ATP}$ 酶活性受到抑制。上述改变可引起细胞内 Na^+ 增多,激活 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换,导致大量的 Ca^{2+} 内流,细胞内 Ca^{2+} 超载及肌质网对 Ca^{2+} 摄取减少^[8-10]。与心肌顿抑组比,曲美他嗪组线粒体的损伤程度明显减轻,反映心肌的收缩与舒张功能参数明显改善,同时 ATP 含量及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} \text{ATP}$ 酶活性有所提高。提示曲美他嗪可通过改善心肌能量代谢从而减轻再灌注后心肌细胞损伤,改善顿抑心肌。

有报道显示正常心肌代谢所需能量的 65% 和 30% 分别由脂肪酸和葡萄糖有氧氧化提供^[11],在心

肌缺血缺氧时,心脏主要依赖无氧糖酵解产生 ATP 供应机体的代谢,但是糖酵解产生能量的同时也生成大量的 H^+ ,细胞中大量的 H^+ 通过 Na^+ / H^+ 交换体,增加细胞内 Na^+ 的积累, Na^+ 的积累又通过 $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交换体使大量 Ca^{2+} 内流入细胞^[12],形成 Ca^{2+} 超载,加重了心肌细胞的线粒体结构与功能异常,使心肌的收缩与舒张功能失常。而目前认为 PFK 是糖酵解的重要限速酶之一。它的活性反映糖酵解程度的强弱^[13]。本实验结果表明,与对照组相比,心肌顿抑组的 PFK 显著升高,线粒体高度肿胀,严重损伤,心脏收缩与舒张功能低下,说明心肌顿抑时糖酵解的程度增强,增加了细胞内酸中毒,而酸中毒可直接损害细胞的超微结构,ATP 含量及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} \text{ATP}$ 酶活性减低,导致心肌能量代谢障碍。与心肌顿抑组比较,曲美他嗪组 PFK 显著下降,线粒体肿胀程度减轻,心脏收缩与舒张功能有所改善,说明曲美他嗪使得糖酵解增强的程度减弱,随之产生的 H^+ 相对较少。减少的 H^+ 减弱了 Ca^{2+} 超载引起的线粒体肿胀,从而改善线粒体的结构与功能,ATP 含量及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} \text{ATP}$ 酶活性有所提高,促进再灌注顿抑心肌功能的恢复,发挥心肌保护作用^[14,15]。

总之,本研究表明曲美他嗪对在体大鼠心肌顿抑的心肌有明显的保护作用,提示曲美他嗪是一种非常有潜力的心功能保护药物,但在临床上有待进一步研究。此外,本研究证实压力-容积环检测能够

准确敏感地评价心脏在不同心动周期的各项参数,包括心肌的收缩性和顺应性等,对于再灌注损伤心肌或心衰患者有重要的临床应用前景。

[参考文献]

- [1] Iskesen I, Kurdal AT, Eserdag M, et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery[J]. Heart Surg Forum, 2009, 12(3): E175-179.
- [2] Blaudszun G, Morel DR. Relevance of the volume-axis intercept, V_0 , compared with the slope of end-systolic pressure-volume relationship in response to large variations in inotropy and afterload in rats[J]. Exp Physiol, 2011, 96(11): 1 179-195.
- [3] Butts RJ, Hsia TY, Hamilton Baker G. Feasibility of conductance catheter-derived pressure-volume loops to investigate ventricular mechanics in shunted single ventricles[J]. Cardiol Young, 2013, 25: 1-4.
- [4] Delnoy PP, Ottervanger JP, Vos DH, et al. Upgrading to biventricular pacing guided by pressure-volume loop analysis during implantation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(6): 677-683.
- [5] Shibata I, Cho S, Yoshitomi O, et al. Milrinone and levosimendan administered after reperfusion improve myocardial stunning in swine[J]. Scand Cardiovasc J, 2013, 47(1): 50-57.
- [6] Arslan A, Sezgin A, Guhekin B, et al. Low-dose histidine tryptophan ketoglutarate solution for myocardial protection[J]. Transplant Proc, 2005, 37(9): 3 219-222.
- [7] 龙利民, 邹定全, 谭 嵘. 吗啡预处理对兔心肌的延迟性保护作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2009, 34(2): 135-138.
- [8] Feygin J, Hu Q, Swingen C, et al. Relationships between

regional myocardial wall stress and bioenergetics in hearts with left ventricular hypertrophy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(5): 2 313-321.

- [9] Meyer K, Klocke RC, Schipke JD, et al. Ca^{2+} sensitizer superior to catecholamine during myocardial stunning[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 34(2): 326-331.
- [10] 杨立平, 陈良万, 张贵灿. 注射用心肌肽对幼鼠离体心脏缺血再灌注能量代谢的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2010, 35(6): 598-606.
- [11] Wang Q, Donthi RV, Wang J, et al. Cardiac phosphatase-deficient 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase increases glycolysis, hypertrophy, and myocyte resistance to hypoxia [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(6): H2 889-897.
- [12] Toda T, Kadono T, Hoshiai M, et al. Na^+/H^+ exchanger inhibitor cariporide attenuates the mitochondrial Ca^{2+} overload and PTP opening[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293: H3 517-523.
- [13] Yi W, Clark PM, Mason DE. Phosphofructokinase 1 glycosylation regulates cell growth and metabolism[J]. Science, 2012, 337(6097): 975-980.
- [14] Wu F, Wei GZ, Li WJ, et al. Low extracellular K^+ increases intracellular Ca^{2+} oscillation and injury by activating the reverse mode Na^+-Ca^{2+} exchanger and inhibiting the Na^+-K^+ ATPase in rat cardiomyocytes[J]. Int J Cardiol, 2010, 140(2): 161-168.
- [15] Dehina L, Vaillant F, Tabib A, et al. Trimetazidine demonstrated cardioprotective effects through mitochondrial pathway in a model of acute coronary ischemia[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2013, 386(3): 205-215.

(此文编辑 许雪梅)