

• 综述 •

心肌缺血预适应的研究进展

梁日欣, 廖福龙, 韩 东

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 心脏经历了短暂的心肌缺血再灌注后, 对随后长时间缺血再灌注损失产生保护作用, 这种现象称为缺血预处理(预适应)。预适应对心肌的保护作用主要表现在缩小心肌梗死范围、抗缺血再灌注性心律失常、改善心肌收缩和舒张功能等。研究表明: 心肌缺血预适应的机制可能与内源性心脏保护物质的释放、受体激活及信号传导有关。药理性预处理是根据缺血预处理机制, 通过药物激发或模拟机体内源性物质的活性, 进而呈现对心脏的保护作用。根据其作用机理的不同, 将其分为特异性受体依赖性和非特异性受体依赖性, 为研究防治心肌缺血性疾病提供了新思路。

关键词: 预适应; 心肌缺血

中图分类号: R285, R541 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2002)03-0060-05

Study on Cardiac Ischemic Preconditioning

LIANG Ri-xin, LIAO Fu-long, HAN Dong

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: Preconditioning the heart with a brief period of ischemia followed by reperfusion renders it very resistant to injury from a subsequent prolonged ischemic result. The protection by preconditioning has been described in dogs, pigs, rats and rabbits, which lies in limiting infarct size, reducing the incidence of arrhythmia and improving postischemic ventricular recovery. Although little is known about the mechanisms afforded by ischemic preconditioning, stimulation of cardiac adenosine receptors, release of endogenous active substances and signal transduction pathway.

Pharmacological preconditioning protection against heart injury is triggered by medicines which can mimic beneficial effects of cardiac ischemic preconditioning. According to mechanisms, these medicines can be classified into two kinds: specific receptor dependent and non-specific receptor-dependent like kinin receptor agonist and ATP-regulated potassium channel opener, which appears a novel access to treatment of cardiovascular diseases.

Key words: Ischemic preconditioning; Cardiac ischemia

为了干预心肌缺血引起的梗塞及保护心脏, 研究了许多药物如 β 受体阻滞剂、自由基清除剂、钙拮抗剂, 但效果均不理想。近年来, 人们发现心脏自身对心肌缺血再灌注性损伤具有强大的内源性保护作用, 即: 如果心脏经历了短暂的心肌缺血再灌注后对随后长时间心肌缺血灌注损伤产生保护作用, 并将这种现象称为缺血预处理(预适应)^[1]。

预适应对心肌的保护作用主要表现在缩小心肌梗死范围、抗缺血再灌注性心律失常、改善心肌收缩和舒张功能等。但对心肌缺血预适应的机制, 仍不十分清楚; 普遍认为: 与内源性心脏保护物质的释放以及膜受体信号传导通路有关^[2]。

1 心肌缺血预适应的提出

以往的研究认为: 长时间心肌缺血后的再灌注, 可以加重心肌的损伤。实验中发现结扎狗的冠状动脉 15~20min 后再灌注, 可导致心肌细胞产生可逆性损伤。如果缺血时间超

过 20min, 这种损伤就成为不可逆性, 出现心肌细胞死亡。但 1986 年, Murry 等发现^[3], 如果将心肌缺血时间缩短为 5min, 然后 5min 再灌注, 循环四次, 其后进行 40min 的缺血, 发现这次缺血的心肌梗死范围显著缩小。这种短暂的心肌缺血对随后长时间的心肌缺血再灌注损伤有保护作用的现象称为心肌“缺血预适应”。近十几年来, 随着研究的不断深入, 这种保护作用在不同动物模型上均得到了证实。猪需二次 10min 的缺血预适应。家兔、大鼠分别只需一次 5min 或 2min 的缺血时间, 就可减轻长时间的缺血损伤。临床研究也发现了类似的“缺血预适应”现象: 在患者冠脉成形术期间, ECG 显示的第二次气囊膨胀导致的心肌缺血严重程度明显比第一次轻^[4]。更令人感兴趣的是: IP 保护作用持续 60~120min 后, 即消失。但 24h 后保护作用再次出现, 持续时间长达 72h, 这种第二次产生的保护作用(第二保护窗)又称为 IP 的延迟保护作用, 认为更具有潜在的临床重要性^[1]。

2 预适应对心肌的保护作用

心肌缺血预适应对心脏的保护作用主要表现在:

2.1 缩小心肌梗死范围 结扎家兔冠状动脉 5min, 再恢复供血 10min, 形成预适应。紧接着结扎冠脉 30min 再进行 3h 再灌注, 发现缺血预适应组家兔心肌梗死范围显著低于单纯缺血再灌注组^[5]。这种作用在其它动物模型上也同样可以观察到。

2.2 抗室性心律失常 心肌缺血预适应能明显降低大鼠心肌缺血/再灌注损伤引起的室性心动过速、室颤的发生, 有抗心律失常作用^[6]。

2.3 改善心肌收缩功能 心肌缺血预适应可显著增强缺血心肌的收缩和舒张功能, 使左室内压及其最大变化速率明显升高, 左室舒张末期压下降^[7]。

2.4 改善亚细胞结构损害^[7] 心肌缺血预适应可降低缺血心肌超微结构的损害: 染色质在核内均匀分布、肌浆及线粒体无明显改变、糖原颗粒存在。

2.5 改善心肌中生化物质及离子异常^[8] 心肌缺血预适应可降低心肌细胞内 Na^+ 、 Ca^{2+} 含量, 使 ATP 耗竭减少, 抑制 ATP_{ase} 活性。

3 缺血预适应的信号传导途径

3.1 缺血预适应中的内源性活性物质 大量研究表明缺血预适应能释放多种内源性活性物质, 并发现腺苷, 缓激肽, 前列腺素, 一氧化氮 (NO)^[9], 阿片肽, 降钙素相关基因肽 (CGRP) 等可参与缺血预适应的早期心肌保护^[10-12]。缺血预适应的延迟保护机理的研究以前主要集中在诱导细胞产生保护性蛋白如: 热休克蛋白 (HSP)。近年的研究证明缺血预适应的延迟保护也涉及内源性活性物质^[13-14]。内源性腺苷可能是缺血预适应的延迟保护作用的触发物之一, 这已被腺苷拮抗剂取消其延迟保护作用以及外源性给予能诱导同样保护作用所证实。在清醒兔应用 NOS, ACEI 及硝酸甘油可促进 NO 生成或释放从而诱导预适应的延迟保护^[15-16]。这些证据支持 NO 介导缺血预适应的延迟保护。CGRP 可能是参与心脏延迟保护的另一重要触发物质, 用辣椒素促进内源性 CGRP 的释放后可诱导心肌 24 和 48h 后出现延迟保护^[17]。

3.2 缺血预适应中的受体学说

3.2.1 腺苷 A_1 、 A_2 受体 研究表明: 在家兔心肌缺血预适应实验中, 如果预先用非选择性腺苷受体阻断剂 8-对苯磺酸基茶碱 (8-P-Sulfophenyl theophylline, SPT) PD₁₅₅、PD₁₉₉ 后, 发现缺血预适应的保护心肌作用消失。在 30min 缺血的前 5min, 冠脉注入腺苷、腺苷 A_1 受体激动剂 N^6 -1-(苯基-2R-异丙基) 腺苷, 可模拟缺血预适应保护作用。说明家兔心肌缺血预适应是由腺苷 A_1 受体介导的^[18]。

3.2.2 肾上腺素 α_{1B} 受体 实验发现, 如果用利血平耗竭大鼠心脏单胺递质后, 可以取消心肌缺血预适应的保护作用, α_1 受体阻断剂哌唑嗪亦可阻断这一效应。 α_{1B} 受体激动剂氯乙基可乐宁能模拟心肌缺血预适应的保护作用^[19]。证明在大鼠缺血预适应中, α_{1B} 受体的激动是必须的。

3.2.3 阿片受体 在大鼠短暂心肌缺血前后, 用非选择性阿片受体阻断剂纳洛酮 ($3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, iv) 可以取消心肌缺血预

适应的保护作用^[20]。说明阿片受体参与了大鼠心肌缺血预适应。

3.2.4 缓激肽 B_2 受体 选择性缓激肽 B_2 受体阻断剂 HOE-140 能阻断大鼠心肌缺血预适应的保护作用^[21]。在离体大鼠心脏实验中, 冠脉直接加入缓激肽, 能对抗缺血性心律失常, 降低室颤发生率。

3.2.5 降钙素基因相关肽受体 降钙素基因相关肽是心脏感觉神经的主要神经递质。用特异性 CGRP 受体拮抗剂 CGRP₈₋₃₇ 可以取消大鼠心肌缺血预适应的保护作用^[22]。CGRP 预处理可以保护大鼠心脏, 减轻心肌缺血再灌注损伤^[23]。

3.3 蛋白激酶在缺血预适应中的作用 做为一种启动因子和媒介, PKC 在 IP 保护心肌过程中与腺苷 α 受体、ATP 敏感性 K 通道、缓激肽等有着极其密切的关系, 它们在 IP 保护心肌的过程中共同发挥着重要作用^[24-25]。在这一过程中, 蛋白激酶 C 的转位与激活则关键因素。

3.3.1 PKC 与腺苷受体 预处理实际上是提高心肌细胞对继发缺血性损伤耐受性的一个适应过程, 腺苷受体在预处理过程中起着一种媒介作用, 它可以促使 PKC 的激活。Cleveland 等人^[26], 在人和大鼠心肌细胞实验均证实了腺苷作为一种临床十分有效的血管因子, 可以通过 PKC 为媒介的机制保护心肌细胞免受缺氧/复氧的损伤。PKC 的转位和激活是预处理保护心脏作用的关键因素。

3.3.2 PKC 与缓激肽 和腺苷、血管紧张素、肾上腺素等因子一样, 缓激肽也参与了 IP 过程, 主要是触发了细胞膜磷脂, 膜磷脂代谢产生内源性 PKC 激活因子, 通过 PKC 途径产生保护心脏的作用^[27]。Brew 等^[28] 通过离体大鼠心脏探讨了缓激肽作为 PKC 激活的媒介在保护心肌中的作用, 结果发现经过短暂缺血或应用缓激肽治疗可以改善心脏功能, 促进受损心脏功能的恢复; 以缓激肽为媒介的预处理保护心脏的功能也可以被 PKC 阻断剂所阻断。

3.3.3 PKC 与 α_1 -肾上腺素能受体 Mitchell 等^[29] 人通过离体大鼠心脏预处理实验发现, 短暂缺血和 α_1 -肾上腺素受体诱发的预处理过程可以被 PKC 拮抗剂抑制; 短暂心肌缺血和 α_1 -肾上腺素预处理都同样是以 PKC 向内膜转位为特征。说明 PKC 在心肌短暂缺血预处理和 α_1 -肾上腺素性预处理中均起到非常重要的作用。

4 缺血预适应中的 ATP 敏感性钾离子通道及细胞保护性蛋白

ATP 敏感性钾通道 (ATP-sensitive potassium channel, K_{ATP}) 被认为是预适应信号级联反应中的重要效应因子。 K_{ATP} 开放剂可模拟缺血预适应的心肌保护^[30]; 在多种动物及人类用 K_{ATP} 阻滞剂可以取消缺血预适应的心肌保护作用^[31]; PKC 激活剂 DAG 与 p38MAPK 的激动剂产生的预适应样保护作用可被 K_{ATP} 阻滞剂所阻断。 K_{ATP} 的开放可增加钾外流, 使动作电位时程缩短, 减少心律失常的发生率, 并能作用于 L 型钙通道减少钙内流而减少心肌细胞内钙超负荷, 减轻心肌缺血损

伤。

缺血预适应的信号传导途径还可将信号传至核内, 激活转录因子, 转录因子启动某些基因, 合成新的蛋白质或对蛋白质进行翻译后调节(具体机理尚未阐明)。在保护性蛋白与缺血预适应的研究中, 抗氧化酶锰-超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD) 和 HSP 报道较多^[32-33]。HSP 不仅参与热应激诱导心肌保护, 也与缺血预适应的延迟保护有关。

最新的研究表明, 核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 在缺血预适应的延迟保护效应中起着重要作用, 缺血预适应诱导 NF- κ B 的表达可被 PKC 抑制剂、NOS 抑制剂、活性氧清除剂、PKC 抑制剂和 PTK 抑制剂所取消^[34]。

5 细胞凋亡与心肌缺血预适应

短暂的心肌缺血对随后长时间缺血再灌注损伤的保护作用已在不同的动物种类(包括人类)得到了证实。但其作用机制仍不十分清楚。最近的研究表明: 心肌细胞的凋亡可能与心肌缺血预适应的保护作用(心肌梗塞面积减少)有关。

Gottlieb^[35]等发现, 在体外培养的家兔心肌细胞, 缺氧 45min 后, 再给氧 24h, 用 Tunel 法检测, 28.8 \pm 7.5% 的细胞产生 NDA 碎片。如果缺氧/再给氧之前, 使细胞首先经历一次 2min 缺氧/5min 再给氧后, 只有 17.7 \pm 8.6% 的细胞, 产生 DNA 碎片。两者相比有显著性差异。Christophe 等在大鼠整体心脏发现: 冠状动脉分别结扎 10min、20min、30min 再灌注 180min 的心脏, 琼脂凝胶电泳结果表明: 冠脉结扎 20min 和 30min, 再灌注 180min, 梗塞区心肌组织出现明显的 DNA“ladder”现象。而预适应组(结扎冠脉 5min/再灌注 5min)没有发现 DNA“ladder”现象。原位末端标记表明: 单纯缺血再灌注, 梗死区心肌的凋亡细胞数明显比预适应组增多。并与梗死面积呈正相关。

我国学者丁延峰^[36]等, 在麻醉家兔心肌缺血再灌注模型上, 观察了预处理对心肌细胞凋亡和凋亡相关调控基因(Fas, Bcl-2, Bax 等)的影响。结果发现: 凝胶电泳显示: 单纯缺血组的缺血心肌 DNA 呈云梯状, IP 组则无明显云梯状; 原位末端标记表明: IP 组缺血未坏死心肌的凋亡细胞较单纯缺血组明显减少; 流式细胞术测得的缺血心肌细胞凋亡率分别为 11.2 \pm 0.4% 和 6.35 \pm 0.2% ($P < 0.01$)。单纯 R 组 Fas 蛋白表达较 IP 组明显升高。说明 IP 减少缺血引发的心肌细胞凋亡, 并减少缺血心肌组织中 Fas 蛋白表达。

迄今为止, 在 IP 领域, 关于心肌细胞凋亡的报导很少, 所以对心肌细胞凋亡在 IP 中的确切作用及发生机制, 还缺乏足够的认识。但是随着研究的深入, IP 对心肌细胞凋亡的影响, 将逐渐被揭示。

6 心肌药理性预适应

缺血预适应研究的重要意义之一就是药理性预适应的产生。药理性预适应(Pharmacological preconditioning)是根据缺血预适应机理, 通过药物激发或模拟体内源性物质(腺苷、缓激肽、降钙素基因相关肽、PGI₂、NO 等), 而呈现的保护心脏作用。其研究方法也是通过模拟缺血预适应建立起来

的。根据作用机理的不同, 可将预适应药物分为特异性受体依赖型和非特异性受体依赖型二大类型^[37]。

6.1 特异性受体依赖型药物

6.1.1 腺苷类、腺苷转运蛋白抑制剂及腺苷 A₁、A₃ 受体激动剂 在心肌缺血预适应实验中, 发现短暂心肌缺血可引起心脏组织腺苷浓度升高, 非选择性腺苷受体阻断剂 SPT 选择性 A₁、A₃ 受体阻断剂均可取消家兔缺血预适应的保护心脏作用^[18]。说明腺苷在家兔心肌缺血预适应中是一重要介质。因此, 腺苷及其类似物和腺苷转运蛋白抑制剂(如双嘧达莫)等能增加心脏组织腺苷浓度, 通过激动腺苷 A₁、A₃ 受体, 呈现心肌缺血预适应样作用。在离体家兔心脏长时间缺血再灌注损伤前 10min, 分别滴加腺苷(800 μ g/min)和双嘧达莫(4 μ g/min), 用药持续 5min, 发现二者均能保护家兔心脏的收缩和舒张功能, 这一作用与缺血预适应的保护心脏作用一致^[37]。

6.1.2 缓激肽和血管紧张素转换酶抑制剂 在家兔冠脉直接加入缓激肽预适应, 能对抗缺血性心律失常、降低室颤发生率、缩小心肌梗死范围。缓激肽的这种保护作用能被缓激肽 B₂ 受体阻断剂 HOE 140 和 K_{ATP} 通道阻断剂优降糖阻断^[27]。缓激肽预适应对大鼠心脏缺血再灌注损伤也有明显的保护作用, 这种保护作用与 B₂ 受体激活、PKC 介导有关^[28]。缓激肽是心肌缺血预适应的介质之一, 又能诱发预适应。

金祝秋等发现^[37], Ramiprilat 有预适应作用, 能显著对抗自由基对离体豚鼠心肌的损伤, 增强心肌的收缩和舒张功能, 增加冠脉流量, 使乳酸脱氢酶释放减少, 降低心肌的脂质过氧化物。

硝酸甘油是经典的抗心绞痛药物, 可预防 PTCA 所致的心肌缺血损伤, 并能减轻缺血再灌注所致的心律失常, 最近的研究报道硝酸甘油可诱导心肌的早期和延迟保护, 减轻心肌顿抑和减少缺血再灌注时的心律失常的发生率^[38]。实验表明: 在离体大鼠, 短时间灌流硝酸甘油(5min)能诱导早期心脏保护, 表现为促进心功能恢复与减少肌酸激酶的释放, 并发现其保护作用可被选择性 CGRP 受体拮抗剂与 CGRP₈₋₃₇ 感觉神经递质耗竭剂辣椒素所取消。这提示硝酸甘油的保护作用是通过内源性 CGRP 所介导。说明 CGRP 参与了大鼠心肌缺血预适应。

6.2 非特异性受体依赖性药物

6.2.1 ATP 敏感性钾通道开放剂 动物实验与临床研究均已证明 K_{ATP} 的开放能诱导预适应。尼可地尔属硝酸酯类化合物, 是最先在临床上使用的 K_{ATP} 开放剂, 其药理性预适应保护效应得到肯定, 该研究证明不稳定心绞痛病人每日口服尼可地尔 20mg 2 次, 连续 2 天, 可以抗心肌缺血和减少室上性及非持续性的室性心律失常的发生^[30]。目前已有数种 K_{ATP} 开放剂在开发研制中, 有可能成为保护心肌的新药物。

6.2.2 磷酸类脂 A(Monophosphoryl Lipid A, MLA) 动物在体心脏与离体心脏均已证明单磷脂 A, 一种无毒性内毒素衍生

物能诱导延迟保护,显著缩小心肌梗死面积和改善心功能^[13]。MLA 的延迟保护与促进 NO 合成有关。因为 MLA 能诱导诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达,以及 iNOS 抑制剂或去除 iNOS 基因均能取消其作用。最近的研究证明, K_{ATP} 阻滞剂可取消 MLA 诱导的心肌保护作用,最终可能使 K_{ATP} 的开放而产生心肌保护作用,该药已进入 II 期临床试验阶段。

6.2.3 PKC 激活剂 前已叙述,不同动物种属的心肌缺血预适应都与 PKC 的激活、移位有关。在心肌缺血再灌注损伤前 15min,恒速注入 PKC 激活剂,1,2-dioctanoly-sn-glycerol(DOG) 5min 预适应能明显减轻损伤心肌的收缩和舒张功能。PKC 抑制剂 chelerythrine 可以阻断心肌缺血预适应及 DOG 的心脏保护作用^[39]。

通过用药激发机体内源性保护物质,模拟缺血预适应,发挥用药物代替缺血产生预适应保护作用,开辟了心脏保护的一个新领域。在预适应的理论指导下老药新用和开发新药,展现了预适应的临床前景。虽然,目前还不能严格区分预防治疗与药理性预适应,但某些药物确能诱导对心肌的延迟保护作用,为开发研制防治心肌缺血性疾病药物提供了新思路。

参考文献:

[1] 宗普,人类心肌预适应的最新研究进展[J]. 国外医学,疾病分册,1996,287(5),284-287.
[2] 金祝秋,心肌缺血预适应及其产生机制[J]. 中国药理学通报,1997,13(5),388-391.
[3] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. Circulation, 1986, 74: 1124-36.
[4] Tomia F, Crea F, Gaspardone A et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker [J]. Circulation, 1994, 90: 700-5.
[5] Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A₁ adenosine receptors in rabbit heart [J]. Circulation, 1991, 84: 350-6.
[6] Tosaki A, Cordis GA, Szerdahelyi P et al. Effects of preconditioning on reperfusion arrhythmias, myocardial functions [J]. formation of free radicals, and ion shifts in isolated ischemic/reperfused rat hearts J Cardiovasc Pharmacol, 1994, 23: 365-73.
[7] Mosca SM, Gelpi RJ, Cingolani HE. Adenosine and dipyrindamole mimic the effects of ischemic preconditioning [J]. J Mol Cell Cardiol, 1994, 26: 1403-9.
[8] Kobara M, Tatsumi T, Matoba S et al. Effect of ischemic preconditioning on mitochondrial oxidative phosphorylation and high energy phosphates in rat hearts [J]. J Mol Cell Cardiol,

1996, 28: 417-28.
[9] Parrat JR. Protection of the heart by ischemic preconditioning: mechanisms and possibilities for pharmacological exploitation [J]. Trends Pharmacol Sci, 1994, 15(1): 19-25.
[10] Baxter GF, Marber MS, Patel VC, Yellon DM. Adenosine receptor involved in a delayed phase of myocardial protection 24h after ischemic preconditioning [J]. Circulation, 1994, 90(6): 2993-3000.
[11] Takano H, Manchiklapudi S, Tang XL, Qiu Y, Rizvi A, Jadoon AK, et al. Nitric oxide synthase is the mediator of late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits [J]. Circulation, 1998, 98(5): 441-449.
[12] Ferdinandy P, Csont T, Csonka C, Torok M, Dux M, Nemeth J, et al. Capsaicin-sensitive local sensory innervation is involved in rat hearts: role of nitric oxide and CGRP? [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 1997, 356(3): 356-363.
[13] Elliott GT. Monophosphoryl lipid A induces delayed preconditioning against cardiac ischemia reperfusion injury [J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30(1): 3-17.
[14] Jin ZQ, Chen X. Ramipril-induced delayed myocardial precondition against free radical injury involves bradykinin b receptor-NO pathway and protein synthesis [J]. Br J Pharmacol, 1998, 125(3): 556-562.
[15] Takano H, Tang XL, Qiu Y, Guo Y, French BA, Bolli R. Nitric oxide donors induce late preconditioning against myocardial stunning and infarction in conscious rabbits via an antioxidant-sensitive mechanism [J]. Circ Res, 1998, 83(1): 73-84.
[16] Zhou FW, Li YJ, Deng HW. Early and delayed protection by capsaicin against reperfusion injury in rat hearts [J]. Acta Pharmacol Sin, 1999, 20(10): 912-916.
[17] Song QJ, Li YJ, Deng HW. Early and delayed cardioprotection of heat stress is mediated by calcitonin gene-related peptide [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 1999, 359(6): 477-483.
[18] Hori M and Kitakaze M. Adenosine, the heart and coronary circulation [J]. Hypertension, 1991, 18: 565-74.
[19] Hu K, Stanley N. Mechanisms of ischemic preconditioning in rat hearts: involvement of adrenoceptors, pertussis toxin sensitive G proteins and protein kinase C [J]. Circulation, 1995, 92: 2259-65.
[20] Schultz J, Rose E, Yao Z et al. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts [J]. Am J Physiol, 1995, 268(5 part 2): H2157-61.
[21] Brew EC, Mitchell MB, Rehing TF et al. Role of bradykinin in cardiac functional protection after global ischemia reperfusion in rat heart [J]. Am J Physiol, 1995, 269: H1370-8.
[22] Xiao ZS, Li YJ, Deng HW. Ischemic preconditioning mediated by calcitonin gene-related peptide in isolated rat hearts

- [J] . Acta Pharmacological Sinica, 1996, 17: 445-8.
- [23] Li YJ, Xiao ZS, Peng CF, Deng HW. Calcitonin gene-related peptide-induced preconditioning protects against ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts[J] . Eur J Pharmacol, 1996, 311: 163-7.
- [24] Armstrong SC, Hoover DB, Delacey MH, et al. Translocation of PKC, protein phosphatase inhibition and preconditioning of rabbit cardiomyocytes[J] . Mol Cell Cardiol, 1996, 28: 1479.
- [25] Nishizuka Y. The role of protein kinase c in cell surface signal translation and tumor promotion[J] . Nature, 1984, 308: 693.
- [26] Cleveland JC, Meldrum DR, Rowland RT, et al. The obligate role of protein kinase C in mediating clinically accessible cardiac preconditioning[J] . Surgery, 1996, 120: 345.
- [27] Cohen MV, Downey JM. Myocardial preconditioning promises to be a novel approach to the treatment of ischemic heart disease[J] . Annu Rev Med, 1996, 47: 21.
- [28] Brew FC, Mitchell MB, Rehring TF, et al. Role of bradykinin in cardiac functional protection after global ischemia reperfusion in rat heart [J] . Am J Physiol, 1995, 269 (4 pt 2) : H1370.
- [29] Mitchell MB, Meng X, Ao L, et al. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C[J] . Circ Res, 1995, 76: 73.
- [30] Patel DJ, Purell HJ, Fox KM. Cardioprotection by opening of the $K_{(ATP)}$ channel in unstable anginal II. Eur Heart J. 1999. 20 (1) : 51-57.
- [31] Tomai F, Danesi A, Ghini AS, Crea F, Perino M, Gaspardone A, et al. Effects of $K_{(ATP)}$ channelblockade by glibenclamide on the warm up phenomenon[J] . Eur Heart J, 1999, 20(3) : 196-202.
- [32] Hoshida S, Kuzuya T, Fuji H, Yamashita N, Oe H, Hori M, et al. Sublethal ischemia alters myocardial antioxidant activity in canine heart[J] . Am J Physiol, 1993, 264(1 Pt 2) : H33-H39.
- [33] Benjamin IJ, McMillan DR. Stress (Heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease [J] . Circ Res, 1998, 83(2) : 117-132.
- [34] Kajstura J, Cheng W, Reiss K, et al. Apoptotic and necrotic myocyte celldeaths are independent contributing variables of infarct size in rats[J] . Lab Invest, 1996, 74: 86-107.
- [35] Xuan YT, Tang XL, Banerjee S, Takano H, Li RCX, Han H, et al. Nuclear factor- κ B plays an essential role in the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits[J] . Circ Res, 1999, 84(9) : 1095-1109.
- [36] 丁延峰, 张蔓蔓, 何瑞荣. 缺血预处理减轻在体家兔心肌细胞凋亡[J] . 生理学报, 2000, 52: 220-224.
- [37] 金祝秋. 药理性预适应的心肌保护作用[J] . 国外医学生理·病理科学与临床分册 1997, 17(2) : 106-109.
- [38] Morris SD, Yellon DM. Angiotensin converting enzyme inhibitors potentiate preconditioning through bradykinin B_2 receptor activation in human heart[J] . J Am Coll Cardiol, 1997, 29 (7) : 1599-1606.
- [39] Speechly Dick ME, Mocann MM, Yellon DM. Protein kinase C Its Role in Ischemic preconditioning in the Rat[J] . Circ Res, 1994, 75(3) : 586-591.