

· 综述 ·

# 缺血预处理对糖尿病心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展

熊红燕, 杨 阳, 李 珊, 金振晓, 陆 莎, 王 鑫, 庞雅桢, 王 瑞, 吴 媛, 宋国玲

[关键词]: 心肌缺血; 再灌注损伤; 缺血预处理; 糖尿病

[中图分类号]: R654.1 [文献标识码]: A [文章编号]: 1672-1403(2012)03-0185-05

缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)一直是发达国家人口死亡最主要的原因。氧供减少是心肌缺血损伤的原因,及时恢复血流灌注是对抗心肌缺血损伤的主要方法。然而,再灌注常常会加重心肌损伤,即“缺血再灌注损伤”(ischemia/reperfusion injury, I/RI)<sup>[1-3]</sup>。心肌 I/RI 是由多种信号通路和细胞因子参与的复杂病理过程<sup>[4]</sup>。缺血预处理(ischemia preconditioning, IPC)是指在心肌长时间缺血之前经历几次短暂的缺血再灌注过程。IPC 可以有效减轻后续的 I/RI,这是迄今发现的最强的心肌内源性抗 I/RI 机制<sup>[5]</sup>。IPC 的保护时相分为两个时间窗,“早期保护窗”从再灌注 5 min 开始到再灌注 3 h 结束;“晚期保护窗”,从 IPC 后 12 ~ 24 h 开始,到 48 ~ 72 h 结束<sup>[6]</sup>。IPC 可能还存在第三个保护窗,保护效应与晚期保护窗类似,但机制不同<sup>[7]</sup>。IPC 对糖尿病心肌的保护作用存在争议。本文将结合文献报道分析糖尿病不同时期对心肌 I/RI 的影响,同时探究 IPC 对糖尿病心肌 I/RI 究竟是否有保护作用。

## 1 糖尿病对心肌 I/RI 的影响

早期研究显示糖尿病心肌对 I/RI 有抵抗作用,但后来大量的报道指出糖尿病心肌比正常心肌更易发生 I/RI。

虽然糖尿病心肌缺血前的心功能基础水平低于对照组,但其缺血后的恢复率明显高于对照组<sup>[8]</sup>,Liu 等<sup>[9]</sup>和 Hadour 等<sup>[10]</sup>发现糖尿病动物模型心肌

经历 I/RI 后心肌梗死面积较小。糖尿病心肌 I/RI 后心率失常的发生率显著下降<sup>[8,11]</sup>。提示糖尿病心肌对 I/RI 耐受性增强,但 IPC 对糖尿病心肌没有额外的保护作用。糖尿病心肌缺血时糖酵解代谢物的减少<sup>[11-12]</sup>、心肌细胞膜内的  $Ca^{2+}$  转运系统的改变可能是糖尿病心肌抗 I/RI 能力改变的原因,糖尿病心肌 I/RI 后心室功能的改善与  $Ca^{2+}$  摄取量减少有关<sup>[13]</sup>。值得注意的是,上述研究使用的是急性糖尿病模型。因此推测急性糖尿病动物模型存在“代谢预处理”现象<sup>[10]</sup>,对 I/RI 产生保护作用。糖尿病急性期心肌保护相关信号通路被激活,包括:内皮型一氧化氮合酶(eNOS)增加,一氧化氮(NO)的形成增多,蛋白激酶 B(Akt 或 PKB)磷酸化的生存信号通路激活,氧应激反应减少<sup>[14]</sup>,蛋白质激酶 C(PKC)激活<sup>[15]</sup>,磷酸化热休克蛋白 27(HSP27)和热休克蛋白 90(HSP90)的表达升高<sup>[8]</sup>,血红素氧化酶(HO-1)和过氧化氢酶的水平也显著升高,急性重症高血糖可以引起渗透压的升高,心肌中钙超载减弱<sup>[16]</sup>,心肌细胞外控制信号激酶 1/2(ERK1/2)的增加<sup>[17]</sup>,这可能都是糖尿病心肌抗 I/RI 能力提高的原因。因此,糖尿病急性期特别是伴有严重高血糖的心肌对 I/RI 的耐受性是增强的,其作用机制除了和一系列信号通路的激活有关(Akt、eNOS、PKC、ERK1/2 等),还与 HSP27、HSP90、HO-1、过氧化氢酶上调以及钙超载、氧化应激反应下调有关。

糖尿病进入慢性期,心肌对 I/RI 的耐受性显著减弱<sup>[17-18]</sup>,损伤后心律失常的发生率<sup>[19]</sup>,心肌梗死面积,心肌细胞凋亡率、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)和乳酸脱氢酶(LDH)释放量都明显升高<sup>[20-21]</sup>。慢性糖尿病心肌对 I/RI 耐受性下降的具体机制还不清楚,有研究发现糖尿病心肌 I/RI 后损伤加重与糖尿病导致心肌组织的严重炎症反应有关<sup>[22]</sup>。此外,慢性糖尿病心肌中磷酸化 ERK1/2 表达<sup>[17]</sup>,eNOS 活性等都显著下降<sup>[23]</sup>,可能是其抗 I/

基金项目: 陕西省社会发展攻关项目(2012k15-02-01)

作者单位: 710003 西安,西安市中心医院心胸外科(熊红燕、陆莎、王鑫、庞雅桢、王瑞、吴媛、宋国玲);710032 西安,第四军医大学西京医院心脏外科(杨阳、李珊、金振晓)

通讯作者: 金振晓:jinzx10262@yahoo.com.cn

RI 能力下降的原因。但是,急性和慢性期糖尿病对心肌 I/RI 耐受情况对比研究的报道很少。

Xu 等<sup>[17]</sup>发现,短期(4 周)糖尿病大鼠模型心肌 I/RI 后梗死面积显著降低,磷酸化 ERK1/2 表达显著升高;长期(20 周)糖尿病大鼠模型心肌 I/RI 后梗死面积显著升高,而磷酸化 ERK1/2 表达显著降低。此外,急性期糖尿病心肌 I/RI 后心功能恢复明显优于对照组,而慢性糖尿病 I/RI 心功能恢复明显低于对照组<sup>[18]</sup>。4 周和 8 周糖尿病大鼠心肌 I/RI 的对照研究显示,8 周糖尿病大鼠的损伤明显重于 4 周糖尿病大鼠,4 周糖尿病大鼠的损伤明显轻于正常对照组<sup>[24]</sup>。由此,我们推断,急性期糖尿病心肌对 I/RI 的耐受性增加,而慢性期糖尿病心肌对 I/RI 的耐受性下降。

## 2 IPC 是否可以有效保护糖尿病心肌 I/RI

支持 IPC 对糖尿病心肌具有保护作用的证据有:IPC(5 min 缺血,5 min 再灌,3 个循环)可以有效保护糖尿病大鼠冠脉的内皮功能,IPC(5 min 缺血,5 min 再灌,2 个循环)可以有效对抗链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠心肌 I/RI,同时可以保护线粒体的氧化磷酸化功能,抑制缺血引起的糖酵解<sup>[25]</sup>,而 IPC(5 min 缺血,5 min 再灌,1 个循环)对糖尿病大鼠心肌却没有保护作用<sup>[26]</sup>。Ravingerova 等<sup>[27]</sup>发现 IPC(5 min 缺血,10 min 再灌,1 个循环)对慢性糖尿病大鼠心肌 I/RI 的保护作用明显。Tsang 等<sup>[28]</sup>发现 IPC(5 min 缺血,10 min 再灌,1 个循环)对糖尿病心肌没有保护作用,多个循环有保护作用,磷酸化 Akt 表达升高在该过程中发挥了重要作用。Zhu 等<sup>[29]</sup>报道无创的肢体远端 IPC 可以显著减轻糖尿病大鼠心肌 I/RI,这与降低氧化应激反应有关。

相反,很多研究显示 IPC 对糖尿病心肌 I/RI 的保护作用是降低的。IPC(5 min 缺血,10 min 再灌,4 个循环)对糖尿病(4~8 周)动物心肌 I/RI 后心律失常发生率、心功能没有明显的改善作用<sup>[30]</sup>。15% 葡萄糖滴注引起的高糖血症可以消除 IPC(5 min 缺血,5 min 再灌,4 个循环)对心肌 I/RI 的保护作用<sup>[31]</sup>。Lu 等<sup>[32]</sup>发现 IPC(5 min 缺血,5 min 再灌,3 个循环)对糖尿病(8 周)心肌 I/RI 的保护作用减弱,同时冠脉流出液中降钙素基因相关肽(CGRP)释放减少,CGRP 可能是 IPC 潜在的内源性的调节分子<sup>[33]</sup>。Ebel<sup>[34]</sup>发现 IPC 对糖尿病心肌的保护作用消失,但是对分裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 HSP27 的磷酸化水平没有影响,因此,抑

制 IPC 保护效应的分子可能位于 MAPK 和 HSP27 的下游。Kristiansten 等<sup>[35]</sup>对不同遗传背景的 2 型糖尿病大鼠模型(胖 Zucker 型和瘦 Goto - Kakizaki 型)研究中发现,IPC 对这两种类型糖尿病心肌 I/RI 均无保护作用,说明 IPC 对慢性糖尿病心肌的保护效果与体型和遗传背景无关。细胞膜 ATP 敏感性钾( $K_{ATP}$ )通道和线粒体  $K_{ATP}$ 通道是 IPC 对正常心肌保护机制的效应器<sup>[36]</sup>,然而它们在糖尿病心肌中功能有变化。随后的研究也证实细胞膜  $K_{ATP}$ 通道功能丧失是 IPC 保护作用丧失的主要机制<sup>[37-38]</sup>。Hassouna 等<sup>[39]</sup>发现,糖尿病可以导致人心肌线粒体功能丧失,进一步影响细胞膜  $K_{ATP}$ 通道,导致有害的超氧化物升高,明确了细胞膜  $K_{ATP}$ 通道的重要作用。此外,IPC 作用的减弱与糖尿病抑制酪氨酸激酶 2(JAK2) - PI3K - Akt 信号通路<sup>[40]</sup>, PI3K - Akt - eNOS 通路失活并使 NO 生成减少有关<sup>[41]</sup>。药物预处理(pharmacological preconditioning, PPC)对糖尿病心肌的保护作用也被削弱。高糖血症(15% 葡萄糖滴注)可以显著减弱异氟烷预处理的心肌保护作用<sup>[42]</sup>,高糖血症引起的活性氧(ROS)增多可能是异氟烷心肌保护作用减弱的原因<sup>[43]</sup>。常用于心脏手术麻醉的瑞芬太尼(阿片类药物)预处理对糖尿病心肌 I/RI 也无保护作用<sup>[44]</sup>。二氮嗪预处理对糖尿病心肌 I/RI 的保护作用也显著减弱<sup>[45]</sup>。根据以上文献,我们认为:急性期糖尿病心肌抗 I/RI 能力增强,但 IPC 对其无附加的保护作用,这跟糖尿病心肌“代谢预处理”现象有关。IPC 对亚急性期糖尿病心肌有明确的保护作用,但对慢性期糖尿病心肌 I/RI 保护作用消失。

## 3 通过药物干预恢复 IPC 对糖尿病心肌 I/RI 的保护作用

Sasaki 等<sup>[46]</sup>发现氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )拮抗剂吡格列酮可以有效恢复 IPC 对糖尿病心肌的保护作用。前文提到  $K_{ATP}$ 通道是 IPC 最终的效应器,磺脲类降糖药是  $K_{ATP}$ 通道阻断剂,因此 2 型糖尿病患者口服磺脲或者类似的药物(美格替耐、格列苯脲、瑞格列奈等)可以抑制 IPC 和异氟烷预处理对心肌 I/RI 的保护作用<sup>[47-48]</sup>。术前将糖尿病患者口服格列苯脲治疗改为胰岛素治疗,手术时异氟烷预处理的保护作用会恢复<sup>[48]</sup>。而米格列奈可以保留 IPC 对糖尿病大鼠离体灌流心脏 I/RI 的保护作用<sup>[47]</sup>,所以米格列奈适合糖尿病伴心肌缺血患者使用。前文中提到高糖血症(15% 葡萄糖滴注)可以降低 IPC 对心肌 I/RI 的保护作用<sup>[42]</sup>,2 型

糖尿病大鼠模型中异氟烷预处理对心肌 I/RI 的保护作用消失,而注射 N-乙酰-半胱氨酸可恢复异氟烷预处理对高糖血症心肌 I/RI 的保护作用<sup>[43]</sup>。

#### 4 PPC 对糖尿病心肌的保护作用

通过药物提前干预来模拟 IPC 的心肌保护作用称为 PPC。相对于 IPC 来说,PPC 不需要反复阻断冠脉,其对动脉严重受损的患者更适用,更安全。

糖尿病心肌 I/RI 后会引起严重的氧化应激反应,白藜芦醇预处理可以减轻糖尿病心肌 I/RI,同时伴有 Akt-eNOS 信号通路的活化<sup>[49]</sup>。中国传统中药灯盏花素预处理也可以减轻糖尿病心肌 I/RI,其作用与清除氧自由基和减少细胞间黏附分子-1(ICAM-1)有关<sup>[50]</sup>。3 型磷酸二酯酶抑制剂奥普力农预处理可以有效减少糖尿病心肌 I/RI 梗死,其作用与 PI3K-Akt 通路活化有关<sup>[51]</sup>。人参皂苷、参芪扶正注射液预处理通过活化 PI3K-Akt 通路可以有效减少糖尿病心肌 I/RI 后心梗面积,同时降低细胞凋亡率、丙二醛水平和 Caspase3 活性<sup>[52]</sup>。贝特类和降血脂类药物通过过氧化物酶体增殖因子活化受体(PPAR)- $\alpha$  发挥心脏和肾脏的保护作用<sup>[53-57]</sup>。心肌缺血前用 PPAR- $\alpha$  拮抗剂处理可以通过激活 PI3K-Akt 和 NO 通路发挥抗 I/RI 作用<sup>[58]</sup>。

#### 5 结束语

糖尿病心肌对 I/RI 耐受性是增加还是降低一直存有争议。可以确定的是,糖尿病急性期心肌抗 I/RI 的能力是增强的,这与一系列生存信号通路(Akt-eNOS、PKC、ERK1/2 等)的激活有关。相反,糖尿病慢性期心肌抗 I/RI 的能力是减弱的,这与一些信号通路(eNOS、ERK1/2 等)的失活有关。另一个争议焦点就是,IPC 对糖尿病心肌 I/RI 是否有保护作用。根据前文提到的大量文献我们分析得出:急性期糖尿病心肌抗 I/RI 能力增强,但 IPC 对其无明显的保护作用,这跟糖尿病心肌“代谢预处理”现象有关。IPC 对亚急性期糖尿病心肌有明确的保护作用,但对慢性期糖尿病心肌 I/RI 保护作用消失,其机制可能包括:PI3K-Akt-eNOS 通路失活、ERK1/2 的磷酸化水平下降、NO 合成减少、CGRP 释放减少、细胞膜  $K_{ATP}$  和 mito- $K_{ATP}$  通道功能丧失、氧化应激反应增强等。科技工作者应继续探寻潜在的新机制,找到特异性的靶点并研究出更有效的药物,从而有效减轻临床糖尿病心肌 I/RI。

#### 参考文献:

[1] Ferrari R, Ceconi C, Curello S, *et al*. Myocardial damage dur-

ing ischaemia and reperfusion. *Eur Heart J*, 1993,14 Suppl G: 25-30.

- [2] Di Napoli P, Taccardi AA, De Caterina R, *et al*. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: experimental data [J]. *Ital Heart J*. 2002;3 Suppl 4:24S-28S.
- [3] Balakumar P, Rohilla A, Singh G, *et al*. Modulation of cardioprotective effect of ischemic pre- and postconditioning in the hyperhomocysteinemic rat heart [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2009,31(2):71-79.
- [4] Balakumar P, Rohilla A, Singh M. Pre-conditioning and post-conditioning to limit ischemia-reperfusion-induced myocardial injury: what could be the next footprint [J]? *Pharmacol Res*, 2008, 57(6):403-412.
- [5] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. *Circulation*, 1986,74(5):1124-1136.
- [6] Hausenloy DJ, Yellon DM. The second window of preconditioning (SWOP) where are we now [J]? *Cardiovasc Drugs Ther*, 2010,24(3):235-254.
- [7] Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G. TNF $\alpha$  in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2011,16(1):49-69.
- [8] Chen H, Wu XJ, Lu XY, *et al*. Phosphorylated heat shock protein 27 is involved in enhanced heart tolerance to ischemia in short-term type 1 diabetic rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(7):806-812.
- [9] Liu Y, Thornton JD, Cohen MV, *et al*. Streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes protects the heart from infarction [J]. *Circulation*, 1993,88(3):1273-1278.
- [10] Hadour G, Ferrera R, Sebbag L, *et al*. Improved myocardial tolerance to ischaemia in the diabetic rabbit [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1998,30(9):1869-1875.
- [11] Ravingerova T, Stetka R, Volkovova K, *et al*. Acute diabetes modulates response to ischemia in isolated rat heart [J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 210(1-2):143-151.
- [12] Ravingerova T, Neckar J, Kolar F, *et al*. Ventricular arrhythmias following coronary artery occlusion in rats: is the diabetic heart less or more sensitive to ischaemia [J]? *Basic Res Cardiol*, 2001,96(2):160-168.
- [13] Tani M, Neely JR. Hearts from diabetic rats are more resistant to in vitro ischemia: possible role of altered Ca<sup>2+</sup> metabolism. *Circ Res*, 1988,62(5):931-940.
- [14] Ma G, Al-Shabrawey M, Johnson JA, *et al*. Protection against myocardial ischemia/reperfusion injury by short-term diabetes: enhancement of VEGF formation, capillary density, and activation of cell survival signaling [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2006,373(6):415-427.
- [15] Moon CH, Jung YS, Lee SH, *et al*. Protein kinase C inhibitors abolish the increased resistance of diabetic rat heart to ischemia-reperfusion injury [J]. *Jpn J Physiol*, 1999,49(5):409-415.
- [16] Ziegelhoffer A, Styk J, Ravingerová T, *et al*. Prevention of processes coupled with free radical formation prevents also the development of calcium-resistance in the diabetic heart [J]. *Life Sci*, 1999,65(18-19):1999-2001.
- [17] Xu G, Takashi E, Kudo M, *et al*. Contradictory effects of short- and long-term hyperglycemia on ischemic injury of myocardium via intracellular signaling pathway [J]. *Exp Mol Pathol*, 2004,76(1):57-65.

- [18] Ravingerová T, Neckár J, Kolár F. Ischemic tolerance of rat hearts in acute and chronic phases of experimental diabetes [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 249(1-2):167-174.
- [19] Hekimian G, Khandoudi N, Feuvray D, *et al.* Abnormal cardiac rhythm in diabetic rats [J]. *Life Sci*, 1985, 37(6):547-551.
- [20] Annapurna A, Challa SR, Prakash GJ, *et al.* Therapeutic potential of sulindac against ischemia-reperfusion-induced myocardial infarction in diabetic and nondiabetic rats [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2008, 13(2):66-70.
- [21] Wu Y, Xia ZY, Dou J, *et al.* Protective effect of ginsenoside Rb1 against myocardial ischemia/reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(7):4327-4335.
- [22] Schneider R, Welt K, Aust W, *et al.* Cardiac ischemia and reperfusion in spontaneously diabetic rats with and without application of EGb 761: II. Interstitium and microvasculature [J]. *Histol Histopathol*, 2009, 24(5):587-598.
- [23] Okruhlicova L, Sotnikova R, Stefek M, *et al.* L-arginine reduces structural remodeling in the diabetic rat myocardium [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2002, 24(4):201-207.
- [24] Shi-Ting W, Mang-Hua X, Wen-Ting C, *et al.* Study on tolerance to ischemia-reperfusion injury and protection of ischemic preconditioning of type 1 diabetes rat heart [J]. *Biomed Pharmacother*. 2010 Sep 25. [Epub ahead of print]
- [25] Tatsumi T, Matoba S, Kobara M, *et al.* Energy metabolism after ischemic preconditioning in streptozotocin-induced diabetic rat hearts [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(3):707-715.
- [26] Bouchard JF, Lamontagne D. Protection afforded by preconditioning to the diabetic heart against ischaemic injury [J]. *Cardiovasc Res*, 1998 Jan;37(1):82-90.
- [27] Ravingerová T, Stetka R, Panca D, *et al.* Susceptibility to ischemia-induced arrhythmias and the effect of preconditioning in the diabetic rat heart [J]. *Physiol Res*, 2000, 49(5):607-616.
- [28] Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, *et al.* Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation [J]. *Diabetes*, 2005, 54(8):2360-2364.
- [29] Zhu XH, Yuan HJ, Wu YN, *et al.* Non-invasive limb ischemic pre-conditioning reduces oxidative stress and attenuates myocardium ischemia-reperfusion injury in diabetic rats [J]. *Free Radic Res*, 2011, 45(2):201-210.
- [30] Tosaki A, Engelman DT, Engelman RM, *et al.* The evolution of diabetic response to ischemia/reperfusion and preconditioning in isolated working rat hearts [J]. *Cardiovasc Res*, 1996, 31(4):526-536.
- [31] Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG, *et al.* Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo [J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(2 Pt2):H721-725.
- [32] Lu R, Hu CP, Peng J, *et al.* Role of calcitonin gene-related peptide in ischaemic preconditioning in diabetic rat hearts [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28(5-6):392-396.
- [33] Li YJ, Song QJ, Xiao J. Calcitonin gene-related peptide: an endogenous mediator of preconditioning [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(10):865-869.
- [34] Ebel D, Toma O, Appler S, *et al.* Ischemic preconditioning phosphorylates mitogen-activated kinases and heat shock protein 27 in the diabetic rat heart [J]. *Horm Metab Res*, 2009, 41(1):10-15.
- [35] Kristiansen SB, Lofgren B, Stottrup NB, *et al.* Ischaemic preconditioning does not protect the heart in obese and lean animal models of type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2004, 47(10):1716-1721.
- [36] Peart JN, Gross GJ. Sarcolemmal and mitochondrial K(ATP) channels and myocardial ischemic preconditioning [J]. *J Cell Mol Med*, 2002, 6(4):453-464.
- [37] del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA. Ischemic preconditioning protection against stunning in conscious diabetic sheep: role of glucose, insulin, sarcolemmal and mitochondrial K<sub>ATP</sub> channels [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 55(3):642-659.
- [38] del Valle HF, Lascano EC, Negroni JA, *et al.* Absence of ischemic preconditioning protection in diabetic sheep hearts: role of sarcolemmal K<sub>ATP</sub> channel dysfunction [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 249(1-2):21-30.
- [39] Hassouna A, Loubani M, Matata BM, *et al.* Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition the diabetic human myocardium [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(2):450-458.
- [40] Hotta H, Miura T, Miki T, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor-mediated upregulation of calcineurin activity underlies impairment of cardioprotective signaling in diabetic hearts [J]. *Circ Res*, 2010, 106(1):129-132.
- [41] Huisamen B, Pêrel SJ, Friedrich SO, *et al.* ANG II type I receptor antagonism improved nitric oxide production and enhanced eNOS and PKB/Akt expression in hearts from a rat model of insulin resistance [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 349(1-2):21-31.
- [42] Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, *et al.* Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(1):183-188.
- [43] Kehl F, Krolikowski JG, Wehrauch D, *et al.* N-acetylcysteine restores isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction during hyperglycemia [J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(6):1384-1390.
- [44] Kim HS, Cho JE, Hwang KC, *et al.* Diabetes mellitus mitigates cardioprotective effects of remifentanyl preconditioning in ischemia-reperfused rat heart in association with anti-apoptotic pathways of survival [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1-3):132-139.
- [45] 韩劲松, 阎德民, 朱洪玉, 等. 糖尿病阻碍二氮嗪预适应对大鼠缺血再灌注心肌的保护作用 [J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(15):1185-1188.
- [46] Sasaki H, Ogawa K, Shimizu M, *et al.* The insulin sensitizer pioglitazone improves the deterioration of ischemic preconditioning in type 2 diabetes mellitus rats [J]. *Int Heart J*, 2007, 48(5):623-635.
- [47] Ogawa K, Ikewaki K, Taniguchi I, *et al.* Mitiglinide, a novel oral hypoglycemic agent, preserves the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in isolated perfused rat hearts [J]. *Int Heart J*. 2007;48(3):337-45.
- [48] Forlani S, Tomai F, De Paulis R, *et al.* Preoperative shift from glibenclamide to insulin is cardioprotective in diabetic patients undergoing coronary artery bypass surgery [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2004, 45(2):117-122.
- [49] Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, *et al.* Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: Role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(5):720-729.