

· 心肌梗死专题研究 ·

1, 6-二磷酸果糖口服液对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡、氧化应激和能量代谢的影响及可能机制研究



扫描二维码
查看原文

王青伟^{1, 2}, 李悦², 刘强^{2, 3}, 刘业发^{1, 2}, 夏昆^{2, 4}, 丁荣晶^{1, 2}

【摘要】 目的 探讨1, 6-二磷酸果糖(FDP)口服液对急性心肌梗死(AMI)大鼠心肌细胞凋亡、氧化应激和能量代谢的影响及可能机制。**方法** 本实验时间为2020年12月—2021年6月。选取SPF级雄性SD大鼠20只, 结扎左前降支构建AMI模型, 将建模成功后存活24 h的12只大鼠随机分成模型组、FDP组, 每组6只。FDP组大鼠给予FDP口服液灌胃21 d, 模型组大鼠给予0.9%氯化钠溶液灌胃21 d。采用HE染色检测心肌组织形态学特征, Masson染色检测心肌组织纤维化程度、心肌胶原面积, TUNEL染色检测心肌细胞凋亡率, 比色法检测心肌组织中ATP、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)含量, Western blotting法检测心肌组织中磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、磷酸化蛋白激酶B(p-AKT)蛋白表达水平。**结果** HE染色结果显示, 模型组大鼠心肌纤维排列紊乱, 体积增大, 间隙变宽; FDP组大鼠大部分心肌纤维排列较为整齐, 间隙较为清晰, 保持了心肌组织相对正常的结构和形态。光镜下, 模型组大鼠心肌组织纤维化明显, 可见岛状存活的心肌细胞; FDP组大鼠心肌梗死程度明显减轻, 存活的心肌细胞增多, 且与模型组大鼠相比, 其心肌组织纤维化面积明显缩小。FDP组大鼠心肌胶原面积、心肌细胞凋亡率低于模型组($P<0.05$)。FDP组大鼠心肌组织中ATP、SOD含量高于模型组, 心肌组织中MDA含量低于模型组($P<0.05$)。FDP组大鼠心肌组织中PI3K、p-AKT蛋白表达水平高于模型组($P<0.001$)。**结论** FDP口服液可抑制AMI大鼠心肌纤维化、心肌细胞凋亡、氧化应激, 改善能量代谢, 其机制可能与PI3K/AKT信号通路激活相关, 这为减轻急性心肌缺血缺氧损伤和心肌保护提供了新的思路。

【关键词】 心肌梗死; 急性心肌梗死; 1, 6-二磷酸果糖口服液; 细胞凋亡; 氧化应激; 能量代谢

【中图分类号】 R 542.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.124

王青伟, 李悦, 刘强, 等. 1, 6-二磷酸果糖口服液对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡、氧化应激和能量代谢的影响及可能机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (5): 40-44. [www.syxnf.net]

WANG Q W, LI Y, LIU Q, et al. Effects of fructose-1, 6-diphosphate oral liquid on myocardial apoptosis, oxidative stress and energy metabolism in rats with acute myocardial infarction and its possible mechanism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (5): 40-44.

Effects of Fructose-1, 6-diphosphate Oral Liquid on Myocardial Apoptosis, Oxidative Stress and Energy Metabolism in Rats with Acute Myocardial Infarction and Its Possible Mechanism WANG Qingwei^{1, 2}, LI Yue², LIU Qiang^{2, 3}, LIU Yefa^{1, 2}, XIA Kun^{2, 4}, DING Rongjing^{1, 2}

1.Heart Center, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

2.Beijing Key Laboratory of Early Prediction and Intervention of Acute Myocardial Infarction, Beijing 100085, China

3.Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101199, China

4.Heart Center, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: DING Rongjing, E-mail: drj2003@vip.163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of fructose 1, 6-diphosphate (FDP) oral liquid on myocardial apoptosis, oxidative stress and energy metabolism in rats with acute myocardial infarction (AMI) and its possible mechanism. **Methods** The experimental time was December 2020 to June 2021. Twenty SPF male SD rats were selected, and the left anterior descending branch was ligated to construct the AMI model. The 12 rats that survived for 24 hours after successful modeling were randomly divided into model group and FDP group, with 6 rats in each group. Rats in FDP group were given FDP oral solution by gavage for 21 days, and rats in model group were given 0.9% sodium chloride solution by gavage for 21 days. HE staining was used

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81772446)

1.100044北京市, 北京大学人民医院心脏中心 2.100085北京市, 急性心肌梗死早期预警和干预北京市重点实验室

3.101199北京市, 北京市结核病胸部肿瘤研究所 4.100069北京市, 首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心

通信作者: 丁荣晶, E-mail: drj2003@vip.163.com

to detect the morphological characteristics of myocardial tissue, Masson staining was used to detect degree of myocardial fibrosis and the area of myocardial collagen, TUNEL staining was used to detect the apoptosis rate of myocardial cells. The contents of ATP, superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in myocardial tissue were determined by colorimetric method. The protein expression levels of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) and phosphorylated protein kinase B (p-AKT) were detected by Western blotting method. **Results** HE staining showed that the myocardial fibers in the model group were disordered, the volume increased and the gap widened; most of the myocardial fibers in FDP group were arranged in order and the gap was clear, which maintained the relatively normal structure and morphology of myocardial tissue. Under light microscope, myocardial fibrosis was obvious in the model group, and island viable cardiomyocytes were seen; the degree of myocardial infarction in FDP group was significantly reduced, the number of viable cardiomyocytes increased, and the area of myocardial fibrosis was significantly reduced compared with that in model group. The myocardial collagen area and cardiomyocyte apoptosis rate in FDP group were lower than those in model group ($P < 0.05$). The contents of ATP and SOD in myocardial tissue of FDP group were higher than those of model group, and the content of MDA in myocardial tissue was lower than that of model group ($P < 0.05$). The expression levels of PI3K and p-AKT protein in myocardial tissue of FDP group were higher than those of model group ($P < 0.001$). **Conclusion** FDP oral liquid can inhibit myocardial fibrosis, cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress and improve energy metabolism in AMI rats. Its mechanism may be related to the activation of PI3K/AKT signal pathway, which provides a new idea for reducing acute myocardial ischemia and hypoxia injury and myocardial protection.

【Key words】 Myocardial infarction; Acute myocardial infarction; Fructose-1, 6-diphosphate oral liquid; Cell apoptosis; Oxidative stress; Energy metabolism

流行病学数据显示,近年来我国急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患病率呈上升趋势^[1],随着急诊再灌注治疗技术的推广,AMI急性期患者死亡率降低,但5年后心力衰竭发生风险仍高达15%~30%^[2]。现代医学研究表明,心肌梗死后心肌缺血缺氧导致心肌细胞代谢异常,发生细胞凋亡、氧化应激和炎症,引起心肌细胞坏死和纤维化,进而导致左心室重构,而左心室重构是心肌梗死后心力衰竭的主要原因^[3-4]。目前,控制左心室重构的药物主要针对心肌纤维化,包括 β -受体阻滞剂和肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂。但也有研究发现,调节心肌能量代谢类药物可减轻心肌缺血缺氧^[5-6]。1, 6-二磷酸果糖(fructose-1, 6-diphosphate, FDP)注射液在临床应用多年,大量研究证实其可以减轻缺血缺氧导致的心肌损伤^[7-8],但FDP口服液是否具有上述作用尚未知。本研究旨在探究FDP口服液对AMI大鼠心肌细胞凋亡、氧化应激和能量代谢的影响及可能机制,以期FDP口服液用于AMI后心肌保护提供参考依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 本实验时间为2020年12月—2021年6月。选取SPF级雄性SD大鼠20只,体质量200~220 g,20日龄,购于北京维通利华公司实验动物中心,动物许可证号:SCXK(京)2019-0010。

1.2 主要实验仪器与试剂

1.2.1 主要实验仪器 BL-420S型小动物生物功能实验系统、HX-100E型小动物呼吸机购自成都泰盟科技有限公司,石蜡切片机购自德国Leica,鼓风干燥箱(DHG-9055A)、电热恒温水浴槽购自上海一恒科学仪器有限公司,光学显微镜(Olympus, BX53)购自北京普瑞赛司仪器有限公司,超净工作台购自北京昌平长城空气净化设备工程公司,荧光酶标仪购自美国Thermo Scientific,微量加样器购自法国Gilson,脱色摇床购自海口市其林贝尔仪器制造公司,电泳仪购自北京

百晶生物技术有限公司,低温离心机购自德国Sigma, SDS-PAGE电泳系统、ChemiDoc MP化学发光成像系统购自美国Bio-rad,凝胶成像系统购自美国UVP。

1.2.2 主要实验试剂 FDP口服液购自北京华新制药有限公司,HE染色试剂盒、Masson三色染色试剂盒、TUNEL凋亡检测试剂盒和DAB显色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司,蛋白提取液、蛋白酶抑制剂、BCA蛋白浓度测定试剂盒、SDS-PAGE预制胶套装试剂盒及二抗购自北京MDL,中等蛋白分子量marker购自北京Thermo,磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、磷酸化蛋白激酶B(phosphorylated protein kinase B, p-AKT)、 β -actin抗体购自北京Bioss,聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜(0.22 μm)购自美国Millipore,3MM滤纸购自美国Whatman,ATP、丙二醛(malondialdehyde, MDA)及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)含量试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.3 模型制备及分组 将大鼠适应性饲养1周后,根据CURAJ等^[9]方法构建AMI模型:腹腔注射2%戊巴比妥钠(3 ml/kg)麻醉大鼠,经气管插管并连接动物呼吸机辅助呼吸,在大鼠左侧胸壁第3~4肋间处备皮、开胸,暴露心脏,于左心耳根部下方2~3 mm处用6-0缝合线结扎左前降支。结扎后左心室前壁及心尖部变白,心电图提示ST段抬高,即AMI造模成功。术毕,形成胸腔负压,逐层关闭胸腔后肌肉注射 2.5×10^4 U青霉素以预防感染。将建模成功后存活24 h的12只大鼠随机分成模型组、FDP组,每组6只,术后第3天开始给药,其中FDP组予以FDP口服液1 ml灌胃,模型组予以等量0.9%氯化钠溶液灌胃,连续给药21 d。

1.4 观察指标及检测方法

1.4.1 HE染色检测心肌组织形态学特征 连续给药21 d后处死大鼠,在心肌梗死区的相同截面处切取心肌组织,并置

于4%多聚甲醛中固定，PBS冲洗，梯度乙醇脱水，二甲苯透明，石蜡包埋，制成5 μm 大小的石蜡切片。烘烤、二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水后，按常规方法进行HE染色，光镜下观察心肌组织形态学特征。

1.4.2 Masson染色检测心肌组织纤维化程度及心肌胶原面积

取石蜡切片，烘烤、二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水后，按照Masson染色试剂盒操作说明书进行处理，光镜下心肌纤维呈红色、胶原纤维呈蓝色，采用Image-Pro Plus 6.0软件进行图像分析。计算心肌胶原面积，心肌胶原面积(%)=胶原纤维面积/(胶原纤维面积+心肌纤维面积) \times 100%。

1.4.3 TUNEL染色检测心肌细胞凋亡率

取石蜡切片，烘烤、二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水后，按照TUNEL染色试剂盒操作说明书进行处理，其中绿色荧光细胞核为凋亡的心肌细胞，由4', 6-二脒基-2-苯基吲哚(4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染的蓝色细胞核为总细胞，计算心肌细胞凋亡率，心肌细胞凋亡率=凋亡的心肌细胞数量/总心肌细胞数量 \times 100%。

1.4.4 比色法检测心肌组织中ATP、SOD、MDA含量

取左心室心肌组织并称重，按比例加入0.9%氯化钠溶液制成10%匀浆液，3 000 r/min离心10 min(离心半径16 cm)，取上清液，按照试剂盒说明书，采用磷钼酸比色法检测ATP含量，采用黄嘌呤氧化酶比色法检测SOD含量，采用硫代巴比妥酸比色法检测MDA含量。

1.4.5 Western blotting法检测心肌组织中PI3K、p-AKT蛋白表达水平

提取心肌组织蛋白，采用BCA蛋白定量法测定蛋白浓度，蛋白定量为5 mg/ml，加蛋白上样Buffer，进行SDS-PAGE电泳。电泳结束后，将凝胶上分离到的蛋白条带通过转移电泳方式转移至PVDF膜。随后将转移好的膜(参考目的条带分子量大小)对照marker进行裁剪，封闭后在4 $^{\circ}\text{C}$ 环境下孵育相应的一抗(PI3K 1:1 000; p-AKT 1:2 000; β -actin 1:1 000)过夜，随后在室温下孵育兔二抗2 h，最后进行显色和成像。以 β -actin作为内参，采用Image J软件分析条带灰度值，即目标蛋白表达水平。

1.5 统计学方法

应用SPSS 24.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布且方差齐的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；不符合正态分布或方差不齐的计量资料以 $M(QR)$ 表示，组间比较采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌组织形态学特征

HE染色结果显示，模型组大鼠心肌纤维排列紊乱，体积增大，间隙变宽；FDP组大鼠大部分心肌纤维排列较为整齐，间隙较为清晰，保持了心肌组织相对正常的结构和形态，见图1。

2.2 心肌组织纤维化程度、心肌胶原面积

光镜下，模型组大鼠心肌组织纤维化明显，可见岛状存活的心肌细胞；FDP组大鼠心肌梗死程度明显减轻，存活的心肌细胞增多，且与模型组大鼠相比，其心肌组织纤维化面积明显缩小，见图2。FDP组大鼠心肌胶原面积为(8.35 \pm 3.11)%，低于模型组的(24.97 \pm 11.30)%，差异有统计学意义($t=3.473$,

$P < 0.01$)。

2.3 心肌细胞凋亡率

FDP组心肌细胞凋亡率为(16.39 \pm 5.31)%，低于模型组的(35.68 \pm 8.34)%，差异有统计学意义($t=4.778$, $P < 0.01$)，见图3。

2.4 心肌组织中ATP、SOD、MDA含量

FDP组大鼠心肌组织中ATP、SOD含量高于模型组，心肌组织中MDA含量低于模型组，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

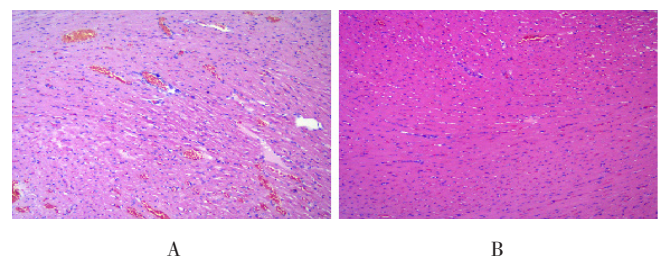
2.5 心肌组织中PI3K、p-AKT蛋白表达水平

FDP组大鼠心肌组织中PI3K、p-AKT蛋白表达水平高于模型组，差异有统计学意义($P < 0.001$)，见图4、表2。

3 讨论

AMI是急性心肌缺血缺氧导致的心肌坏死，具有高致死率、高致残率和医疗花费昂贵的特点^[10]。自1990年以来，我国居民心肌梗死发病率逐年上升，并呈现年轻化趋势，已成为公共卫生问题和突出的社会问题^[11]。虽然目前临床上有规范的药物治疗、急诊再灌注治疗方法，但心肌梗死后心力衰竭仍较常见，且与急性心肌缺血坏死的范围和缺血缺氧时间密切相关。因此，临床上迫切需要寻找新的方法来改善急性心肌缺血缺氧导致的心肌损伤，从而预防AMI后心力衰竭的发生。

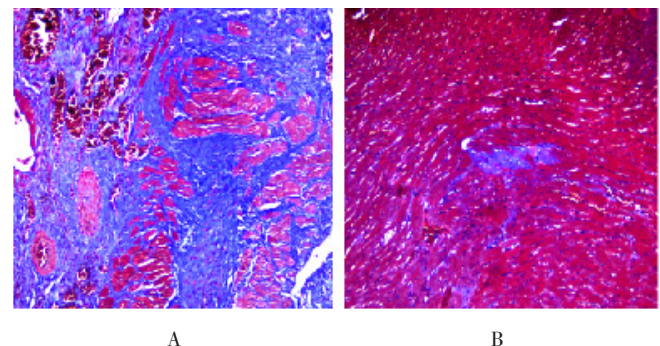
FDP是糖酵解的中间产物，缺氧情况下其可提供外源性糖酵解的反应底物，可在一定程度上增加ATP产量^[11-12]。有动物实验表明，心肌缺血时输入外源性FDP可避开两步耗能的磷酸化过程，即己糖激酶和磷酸果糖激酶催化反应直接刺



注：A为模型组，B为1, 6-二磷酸果糖(FDP)组

图1 HE染色检测模型组和FDP组心肌组织形态学特征($\times 100$)

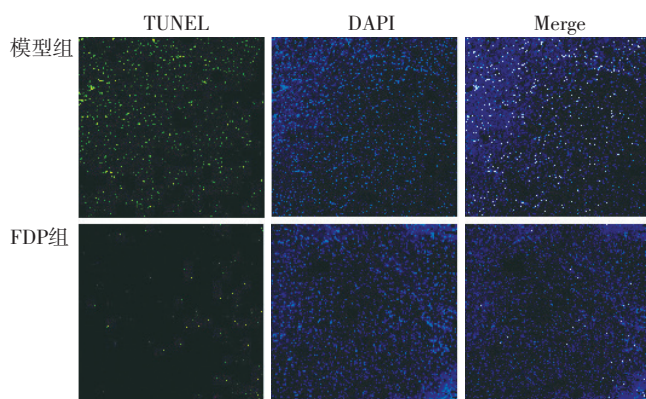
Figure 1 Morphological characteristics of myocardium detected by HE staining in model group and FDP group



注：A为模型组，B为FDP组

图2 Masson染色检测模型组和FDP组心肌组织纤维化程度($\times 100$)

Figure 2 Degree of myocardial fibrosis detected by Masson staining in model group and FDP group



注: DAPI=4', 6-二脒基-2-苯基吲哚

图3 TUNEL染色检测模型组和FDP组心肌细胞凋亡率(×100)

Figure 3 Apoptosis rate of cardiomyocyte detected by TUNEL staining in model group and FDP group

表1 模型组和FDP组心肌组织中ATP、SOD、MDA含量比较(n=6)

Table 1 Comparison of ATP, SOD and MDA contents in myocardial tissue between model group and FDP group

组别	ATP ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/g}$)	SOD ($\bar{x} \pm s$, U/ml)	MDA [M(QR), nmol/mg]
模型组	427.63 ± 116.71	1.08 ± 0.17	0.13 (0.51)
FDP组	972.15 ± 145.88	1.50 ± 0.26	0.02 (0.03)
t(Z)值	5.829	2.740	2.309*
P值	<0.01	<0.05	<0.05

注: SOD=超氧化物歧化酶, MDA=丙二醛, FDP=1, 6-二磷酸果糖; *表示Z值



注: PI3K=磷脂酰肌醇-3-激酶, p-AKT=磷酸化蛋白激酶B

图4 Western blotting法检测模型组和FDP组心肌组织中PI3K、p-AKT蛋白表达水平

Figure 4 Expression levels of PI3K and p-AKT protein in myocardial tissue detected by Western blotting method in model group and FDP group

表2 模型组和FDP组心肌组织中PI3K、p-AKT蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$, n=6)

Table 2 Comparison of expression levels of PI3K and p-AKT protein in myocardial tissue between model group and FDP group

组别	PI3K	p-AKT
模型组	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.03
FDP组	0.51 ± 0.03	0.45 ± 0.02
t值	13.305	11.545
P值	<0.001	<0.001

注: PI3K=磷脂酰肌醇-3-激酶, p-AKT=磷酸化蛋白激酶B

激丙酮酸激酶, 恢复被阻断的旁路代谢, 产生比葡萄糖酵解多一倍的ATP, 进而改善心肌缺氧状态下的能量代谢^[13-14]。心肌组织中ATP含量的提高可以逆转缺血心肌细胞的异常代谢, 降低心肌氧耗^[15]。采用FDP注射液治疗缺血性心脏病已有20余年, 研究表明, FDP注射液可防止AMI范围扩大, 减轻缺血性心肌损伤及缺血再灌注引起的心肌损伤^[7]。

由于FDP注射液需要静脉输注, 使用不方便, 故FDP口服液应运而生。FDP注射液和FDP口服液虽然是同一种药物, 但受生物利用度影响, 口服液的临床效果是否和注射液相同有待进一步研究。本研究结果显示, 模型组大鼠心肌纤维排列紊乱, 体积增大, 间隙变宽; FDP组大鼠大部分心肌纤维排列较为整齐, 间隙较为清晰, 保持了心肌组织相对正常的结构和形态。光镜下, 模型组大鼠心肌组织纤维化明显, 可见岛状存活的心肌细胞; FDP组大鼠心肌梗死程度明显减轻, 存活的心肌细胞增多, 且与模型组大鼠相比, 其心肌纤维化面积明显缩小。FDP组大鼠心肌胶原面积、心肌细胞凋亡率低于模型组, 心肌组织中ATP含量高于模型组, 表明FDP口服液可抑制AMI大鼠心肌纤维化及心肌细胞凋亡, 改善心肌细胞能量代谢。

研究表明, 心肌梗死时心肌缺血缺氧可产生过量的ROS, 并使机体抗氧化能力降低^[16]。本研究结果显示, FDP组大鼠心肌组织中SOD含量高于模型组, 心肌组织中MDA含量低于模型组, 表明服用FDP口服液后AMI大鼠抗氧化能力增强、心肌氧化损伤减轻。而降低AMI期间心肌组织氧化应激水平是延缓心肌细胞损伤、促进心肌细胞再生的关键。此外, ROS还可激活磷脂酶, 降解膜磷脂, 破坏线粒体结构, 降低线粒体膜电位, 导致线粒体肿胀和破裂, 并将凋亡物质释放到细胞质中^[16]。

研究表明, PI3K/AKT信号通路能通过抑制心肌细胞凋亡、促进心肌细胞生长、抑制炎症反应、促进血管新生、调节细胞内钙离子浓度、改善细胞能量代谢等抵抗心肌损伤, 同时减缓心室重构和心力衰竭的发生^[17-21]; 此外, PI3K/AKT/Nrf2信号通路的激活还可减轻脑缺血再灌注诱导的神经炎症、凋亡和氧化应激, 而抑制此通路明显减弱了其抗氧化、抗炎和抗凋亡活性^[22]。本研究结果显示, FDP组大鼠心肌组织中PI3K、p-AKT蛋白表达水平高于模型组, 提示FDP口服液对AMI大鼠心肌细胞的保护机制可能有PI3K/AKT信号通路的参与, 但还有待进一步验证。

综上所述, FDP口服液可抑制AMI大鼠心肌纤维化、心肌细胞凋亡、氧化应激, 改善能量代谢, 其机制可能与PI3K/AKT信号通路激活相关, 这为减轻急性心肌缺血缺氧损伤和心肌保护提供了新的思路, 但具体通路仍需要进一步实验证实。

作者贡献: 丁荣晶进行文章的构思与设计, 负责文章的质量控制及审核, 对文章整体负责、监督管理; 王青伟、夏昆进行研究的实施与可行性分析; 王青伟、李悦、刘强、刘业发进行数据收集、整理、分析, 结果分析与解释; 王青伟、李悦负责撰写、修订论文。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告2020》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(3): 209-218. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2021.03.001.
- [2] GERBER Y, WESTON S A, ENRIQUEZ-SARANO M, et al. Atherosclerotic burden and heart failure after myocardial infarction [J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(2): 156-162. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0074.
- [3] 急性心肌梗死后心室重构防治专家共识[J]. 中华心血管病杂志(网络版), 2020, 3(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-1588.2020.1000051.
- [4] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟, 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组. 2020心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1166-1180. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.12.002.
- [5] GUARINI G, HUQI A, CAPOZZA P, et al. Therapy against ischemic injury [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(25): 4597-4621.
- [6] WOLFF A A, ROTMENSCH H H, STANLEY W C, et al. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective [J]. *Heart Fail Rev*, 2002, 7(2): 187-203. DOI: 10.1023/a:1015384710373.
- [7] 郑燕, 董健, 王富兰. 应用1, 6-二磷酸果糖治疗急性心肌梗死的临床观察[J]. 山东医药工业, 2003, 22(1): 56-57. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7738.2003.01.050.
- [8] 董春花, 张克忠, 陈选年, 等. 观察尿酸酶联合果糖二磷酸钠对心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2015, 20: 41-42.
- [9] CURAJ A, SIMSEKYILMAZ S, STAUDT M, et al. Minimal invasive surgical procedure of inducing myocardial infarction in mice [J]. *J Vis Exp*, 2015, 99: e52197. DOI: 10.3791/52197.
- [10] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- [11] TAKEUCHI K, CAO-DANH H, FRIEHS I, et al. Administration of fructose 1, 6-diphosphate during early reperfusion significantly improves recovery of contractile function in the postischemic heart [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 116(2): 335-343. DOI: 10.1016/s0022-5223(98)70135-7.
- [12] HASSINEN I E, NUUTINEN E M, ITO K, et al. Mechanism of the effect of exogenous fructose 1, 6-bisphosphate on myocardial energy metabolism [J]. *Circulation*, 1991, 83(2): 584-593. DOI: 10.1161/01.cir.83.2.584.
- [13] 孙静平, 张晶. 人参提取液与FDP对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. 解放军医学情报, 1990, 4(2): 66-67.
- [14] COHEN J E, ATLURI P, TAYLOR M D, et al. Fructose 1, 6-diphosphate administration attenuates post-ischemic ventricular dysfunction [J]. *Heart Lung Circ*, 2006, 15(2): 119-123. DOI: 10.1016/j.hlc.2005.12.004.
- [15] 刘欣, 杨引, 刘新. 参附注射液预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤时心肌能量代谢的影响[J]. 中国中医急症, 2009, 18(7): 1117-1118. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2009.07.051.
- [16] XIANG M, LU Y, XIN L, et al. Role of oxidative stress in reperfusion following myocardial ischemia and its treatments [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6614009. DOI: 10.1155/2021/6614009.
- [17] SCHUTTLER D, CLAUSS S, WECKBACH L T, et al. Molecular mechanisms of cardiac remodeling and regeneration in physical exercise [J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1128. DOI: 10.3390/cells8101128.
- [18] CHANG Z, XIAO Q, FENG Q, et al. PKB/Akt signaling in heart development and disease [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2010, 2: 1485-1491. DOI: 10.2741/e207.
- [19] VEGA R B, KONHILAS J P, KELLY D P, et al. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(5): 1012-1026. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.025.
- [20] KOMATI H, NEMER M. Repairing hearts with AKT [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(43): 13131-13132. DOI: 10.1073/pnas.1517489112.
- [21] 刘纽, 田振军. 心梗大鼠通过有氧运动激活PI3K-Akt-PKG-1/p-PLN-SERCA2a通路抑制心肌细胞凋亡改善心功能[J]. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48(6): 698-708. DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0386.
- [22] WEN Z, HOU W, WU W, et al. 6'-o-galloyl paeoniflorin attenuates cerebral ischemia reperfusion-induced neuroinflammation and oxidative stress via PI3K/Akt/Nrf2 activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8678267. DOI: 10.1155/2018/8678267.

(收稿日期: 2022-02-03; 修回日期: 2022-04-13)

(本文编辑: 谢武英)