

· 论 著 ·

依布硒啉对急性肺损伤大鼠炎症因子的影响*

徐 健¹, 李涛平^{1△}, 吴海青²

(1. 南方医科大学南方医院呼吸睡眠中心, 广州 510515;

2. 广州开发区医院重症监护室 510730)

摘要:目的 探讨依布硒啉对内毒素性急性肺损伤(ALI)的保护作用。方法 将 48 只健康雄性 SD 大鼠随机分为 6 组:正常对照组、模型组、依布硒啉低剂量组、依布硒啉中剂量组、依布硒啉高剂量组和地塞米松组,每组 8 只。大鼠尾静脉注射脂多糖 5.0 mg/kg 建立 ALI 模型,依布硒啉低剂量组、依布硒啉中剂量组、依布硒啉高剂量组和地塞米松组大鼠分别于腹腔注射依布硒啉 7.5、15.0、30.0 mg/kg 及地塞米松 5.0 mg/kg,正常对照组和模型组大鼠分别注入等量溶剂。处理后 6 h,麻醉放血处死大鼠,收集支气管肺泡灌洗液(BALF)检测蛋白质浓度,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测肺组织匀浆中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 1 β (IL-1 β)的浓度。光镜下观察肺组织病理学改变。结果 依布硒啉治疗组大鼠 BALF 中蛋白质浓度及肺组织中 TNF- α 和 IL-1 β 浓度明显低于与模型组($P < 0.05$);肺组织病理学表现有明显改善。结论 依布硒啉对内毒素性 ALI 有一定保护作用,其机制与抑制炎症因子有关。

关键词:内毒素类;肿瘤坏死因子 α ;白细胞介素类;依布硒啉;急性肺损伤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.002

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)09-0836-04

Effects of ebselen on inflammatory factors in rats with acute lung injury*

Xu Jian¹, Li Taoping^{1△}, Wu Haiqing²

(1. Sleep and Respiratory Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou,

Guangdong 510515, China; 2. Intensive Care Unit, Guangzhou Development

District Hospital, Guangzhou, Guangdong 510730, China)

Abstract: Objective To explore the protective effects of ebselen on endotoxin-induced acute lung injury (ALI). Methods 48 healthy male SD rats were randomly divided into 6 groups: normal control group, model group, ebselen low-dose group, ebselen medium-dose group, ebselen high-dose group and dexamethasone group, with each group of 8 rats. Lipopolysaccharide 5.0 mg/kg was intravenously injected into caudal vein of rats to establish ALI rat models. Rats in ebselen low-dose group, ebselen medium-dose group, ebselen high-dose group and dexamethasone group were administrated with intraperitoneal injection of ebselen 7.5, 15.0, 30.0 mg/kg and dexamethasone 5.0 mg/kg, respectively, while rats in normal control group and treatment group were subjected to intraperitoneal injection of the same amount of solvent. 6 hours after treatment, rats were sacrificed by bleeding after anesthesia. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were collected to detect the protein concentration and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed to assay the concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 1 β (IL-1 β) in lung tissue homogenate. Pathological changes of lung tissue were observed using light microscopy. Results The protein concentrations in BALF and TNF- α and IL-1 β concentrations in lung tissue of rats in ebselen treatment groups were significantly lower than those of rats in the model group ($P < 0.05$). Pathological appearance of lung tissue showed markedly improved. Conclusion Ebselen possesses protective effect on endotoxin-induced ALI through mechanism related to inhibition of inflammatory cytokines.

Key words: endotoxins; tumor necrosis factor-alpha; interleukins; ebselen; acute lung injury

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种常见危重症,病死率极高,严重威胁重症患者的生命并影响其生存质量。临床上以进行性低氧血症和呼吸窘迫为主要特征^[1]。研究发现,炎症反应在 ALI/ARDS 的发生、发展中发挥重要作用。依布硒啉(ebselen)作为一种自由基清除剂,可以清除自由基,抑制多种炎症因子合成和分泌、趋化因子和黏附分子的产生等。本文拟探讨依布硒啉对内毒素性 ALI 的保护作用及对肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)和白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)表达的影响。

1 材料与方法

1.1 动物与主要试剂 健康雄性无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级 Sprague-Dawley(SD)大鼠 48 只,体质量(200.5 \pm 20.5)g,由南方医科大学实验动物中心提供。脂多糖、地塞米松均为美国 Sigma 公司产品,依布硒啉购自美国 Cayman 生物公司,二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白试剂盒购自南京建成生物科技有限公司, TNF- α 试剂盒购自武汉博士德生物科技公司, IL-1 β 试剂盒购自华美生物工程有限公司。

1.2 动物模型制备 用固定器将大鼠固定,经大鼠尾静脉注射脂多糖 5.0 mg/kg 以建立 ALI 大鼠模型。建模后,大鼠自由进食、饮水。

* 基金项目:广东省医学科研基金资助项目(A2011533)。△ 通讯作者, Tel: (020)62787666; E-mail: ltpnet@126.com。

1.3 分组及给药 将 48 只 SD 大鼠随机分为正常对照组、模型组、依布硒啉低剂量组、依布硒啉中剂量组、依布硒啉高剂量组及地塞米松组,每组 8 只。模型组:尾静脉注射脂多糖 5.0 mg/kg,腹腔注射溶剂;依布硒啉低剂量组:尾静脉注射脂多糖 5.0 mg/kg,腹腔注射依布硒啉 7.5 mg/kg;依布硒啉中剂量组:尾静脉注射脂多糖 5.0 mg/kg,腹腔注射依布硒啉 15.0 mg/kg;依布硒啉高剂量组:尾静脉注射脂多糖 5.0 mg/kg,腹腔注射依布硒啉 30.0 mg/kg;地塞米松组:尾静脉注射脂多糖 5.0 mg/kg,腹腔注射地塞米松 5.0 mg/kg;正常对照组:尾静脉注射等量生理盐水,腹腔注射溶剂,分别于处理后 6 h 处死动物。

1.4 标本处理

1.4.1 支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中蛋白质的检测 建模 6 h 后将大鼠麻醉,经腹主动脉放血处死,暴露气管行气管插管,抽取生理盐水行支气管肺泡灌洗,2.5 mL/次,共 3 次,收集 BALF,回收率达 80%,取离心后的 BALF,采用 BCA 蛋白试剂盒检测蛋白质浓度。

1.4.2 肺组织 TNF-α 和 IL-1β 的检测 取部分肺组织于生理盐水中迅速漂洗干净,立即放入液氮中冷冻,随后转入 -70 ℃ 冰箱。酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测肺组织中 TNF-α 和 IL-1β 浓度,根据试剂盒提供的方法进行操作,终止反应后用酶联仪测 450 nm 处光密度值,并将其与标准曲线比较以确定其浓度。

1.4.3 肺组织形态学检查 取右下肺组织 (约 0.5 cm³) 放入多聚甲醛液中固定,石蜡包埋、切片,苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色,常规光镜观察、照相,由病理医师采用盲法进行评价。

1.5 统计学处理 用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间先行方差齐性检验,再进行独立样本方差分析,最后再进行两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 BALF 中蛋白质浓度 模型组大鼠 BALF 中蛋白质浓度明显高于正常对照组 ($P < 0.05$);依布硒啉高剂量组、地塞米松组大鼠 BALF 中蛋白质浓度明显低于模型组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠 BALF 蛋白质浓度的比较		
组别	<i>n</i>	BALF 蛋白质 (mg/L)
正常对照组	8	212.50 ± 17.25
模型组	8	422.00 ± 36.60 [*]
依布硒啉低剂量组	8	404.25 ± 34.80
依布硒啉中剂量组	8	393.75 ± 31.07
依布硒啉高剂量组	8	360.75 ± 29.07 [#]
地塞米松组	8	321.25 ± 26.57 [#]

* : $P < 0.05$, 与正常对照组比较; # : $P < 0.05$, 与模型组比较。

2.2 肺组织中 TNF-α 和 IL-1β 浓度 模型组大鼠 TNF-α 浓度明显高于正常对照组 ($P < 0.05$);依布硒啉中剂量组、依布硒啉高剂量组及地塞米松组大鼠 TNF-α 浓度明显低于模型组 ($P < 0.05$)。模型组大鼠 IL-1β 浓度明显高于正常对照组 ($P < 0.05$);依布硒啉高剂量组及地塞米松组大鼠 IL-1β 浓度

明显低于模型组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 肺组织病理学检查 光镜下可见正常对照组大鼠的肺泡结构清晰,肺泡壁薄,肺泡壁与间质内无炎症细胞浸润。模型组大鼠血管周围间隙增宽,肺间隔增宽,可见大量红细胞以及中性粒细胞,部分肺间隔变薄、断裂,肺泡腔内可见出血、炎症细胞及液体渗出。依布硒啉低剂量组、依布硒啉中剂量组大鼠肺泡结构部分被破坏,肺间隔增宽,肺泡腔内有大量渗出的红细胞及炎症细胞浸润。依布硒啉高剂量组、地塞米松组大鼠肺泡结构相对完整,肺间隔稍增宽,肺泡腔内红细胞及炎症细胞浸润明显减少。见封 2 图 1。

表 2 各组 TNF-α 及 IL-1β 浓度的比较			
组别	<i>n</i>	TNF-α (ng/mL)	IL-1β (ng/mL)
正常对照组	8	100.86 ± 23.50	71.92 ± 24.03
模型组	8	343.57 ± 46.93 [#]	302.23 ± 34.71 [#]
依布硒啉低剂量组	8	314.01 ± 42.56	284.60 ± 41.53
依布硒啉中剂量组	8	274.47 ± 40.48 [*]	272.08 ± 29.53
依布硒啉高剂量组	8	241.62 ± 32.15 [*]	249.96 ± 25.00 [*]
地塞米松组	8	204.69 ± 31.69 [*]	190.72 ± 27.82 [*]

[#] : $P < 0.05$, 与正常对照组比较; * : $P < 0.05$, 与模型组比较。

3 讨 论

ALI 致病因素众多,发病机制很复杂,作为多种 ALI 致病因素的共同通路——炎症反应失控,全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 与代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) 在 ALI 的发生、发展过程中发挥关键作用。

ALI 以炎症反应及炎症因子释放为主要特征^[2],伴随中性粒细胞聚集、间质水肿、内皮和上皮完整性破坏及肺泡蛋白渗出^[3-4]。肺内炎症因子与多种肺部疾病密切相关^[5-9],尤其是前炎症因子在 ALI 发生、发展中发挥重要作用。在众多前炎症因子中, TNF-α 和 IL-1β 是重要的早期应答因子之一^[10],与肺泡上皮破坏及微血管渗透性增高引起的肺水肿密切相关^[11]。脂多糖诱导 ALI 时,脂多糖作用于炎症细胞和血管内皮细胞,引起一系列过度炎症反应,包括中性粒细胞的浸润、出血、微血管扩张,导致血管通透性增加及血浆大分子蛋白渗出等。而 BALF 中蛋白质浓度增加则是上皮细胞通透性和肺水肿的重要标志之一,检测 BALF 中蛋白质浓度能够反映肺损伤的严重程度。

TNF-α 作为一种促炎症介质,在炎症刺激早期释放^[12],参与炎症反应的多个重要进程^[13]。TNF-α 在内毒素和脓毒血症发病机制中起关键性作用^[14]。人们对 TNF-α 在内毒素性休克发病机制中的作用进行了广泛研究,实验动物体内注射重组 TNF-α 能够模拟内毒素性休克中的肝脏病理改变^[15]。

IL-1β 主要是由白细胞,特别是单核-巨噬细胞合成和分泌的非常重要的促炎症介质之一,参与机体的炎症及免疫调节过程^[16]。同时,它还诱导血管内皮细胞表面黏附分子,活化巨噬细胞、粒细胞,刺激单核-巨噬细胞合成 IL-1β、IL-8 及 IL-6。IL-1β 作为一种主要细胞外前炎症因子,通常与 TNF-α 一起发挥协同作用^[17-18]。它们在免疫级联反应中被激活,改变 ALI 的肺部炎症状况。这些细胞因子能够促进细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) 等多种黏附分子的

表达,进而促进白细胞的趋化性迁移;而白细胞的募集促进了肺组织炎症的发生,最终导致肺泡毛细血管损伤、肺通透性水肿,从而改变肺的机械性能,引发严重的气体交换障碍^[19]。

以前研究表明,若肺泡巨噬细胞和内皮细胞释放的 TNF- α 和 IL-1 β 在外周血和肺组织中持续增加,提示预后差^[20-21]。Park 等^[19]认为,ARDS 患者 BALF 中 TNF- α 和 IL-1 β 浓度明显高于健康者。在 ARDS 初期,死于 ARDS 的患者 BALF 中 TNF- α 和 IL-1 β 水平升高,且与持续时间正相关^[22],这提示 TNF- α 和 IL-1 β 与患者的预后密切相关。

依布硒啉是一种有机硒化合物,通过模拟谷胱甘肽过氧化物酶的抗氧化作用而保护组织免受损伤^[23]。另外研究还发现,依布硒啉具有一系列抗炎活性,包括抑制 5-脂氧合酶,诱导氮氧合酶,减少烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶,使白细胞三烯 B₄ 失活^[24]。同时,依布硒啉还有参与免疫调节、DNA 保护和凋亡抑制的作用^[24-25]。多项研究发现,依布硒啉对多种肺疾病模型具有重要作用,能明显缓解葡聚糖凝胶诱导的肺水肿,降低 BALF 中 TNF- α 和内皮素-1 的浓度^[26]。在臭氧吸入诱导的肺损伤模型中,依布硒啉可降低 BALF 中清蛋白和中性粒细胞含量,促进超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的表达。依布硒啉能明显提高缺血-再灌注损伤后大鼠动脉血氧分压,减少 BALF 中性粒细胞含量^[27]。在胰腺炎引起的肺损伤中,依布硒啉明显降低 BALF 中蛋白质浓度^[28]。因此,依布硒啉对多种因素诱导的肺损伤具有重要作用。

本实验中,依布硒啉和地塞米松均能减少 ALI 大鼠 BALF 中蛋白质浓度,降低肺泡-毛细血管膜的高通透性,抑制血浆渗漏到肺间质和肺泡,改善弥漫性肺水肿。同时,肺的形态学表现得到明显改善,这提示依布硒啉能显著减轻 ALI 时的炎症反应。本研究还表明,脂多糖诱导后,肺组织中前炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 浓度明显增加。与模型组比较,依布硒啉组和地塞米松组大鼠肺组织中 TNF- α 和 IL-1 β 水平明显降低,这表明在炎症早期,炎症级联反应发生和放大,加速损伤;而依布硒啉能有效地抑制炎症的瀑布级联反应,减少促炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的生成,抑制氧自由基、弹性蛋白酶、脂质代谢产物及溶酶体酶等介质的释放,减少中性多形核白细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMN)在肺内滞留,从而抑制炎症反应,降低因血管内皮细胞损伤造成的毛细血管渗漏,减轻肺的损伤程度。Haddad 等^[29]研究也发现,吸入脂多糖诱导肺损伤后,依布硒啉能明显降低 BALF 和肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 浓度,抑制炎症反应,从而发挥保护作用。

综上所述,依布硒啉可有效对抗炎症介质释放,抑制 TNF- α 和 IL-1 β 的生成,减轻肺组织损伤,但其具体机制还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] 马晓春,王辰,方强,等.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J].中国危重病急救医学,2006,18(12):706-710.
- [2] Pugin J, Verghese G, Widmer MC, et al. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 1999, 27(2):304-312.

- [3] Stucki P, Scalfaro P, Parret L, et al. Acute respiratory distress syndrome in children[J]. Rev Med Suisse Romande, 2001, 121(3):179-185.
- [4] Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 1995, 332(1):27-37.
- [5] Jiang XB, Wang ZD, Zhu Y, et al. Inhibition of CD8⁺ T lymphocytes attenuates respiratory syncytial virus-enhanced allergic inflammation [J]. Respiration, 2009, 77(1):76-84.
- [6] Chen J, Luo J, Li B, et al. E1A has no effect on LPS-induced IL-6 secretion in rat alveolar epithelial cells [J]. Respiration, 2009, 78(1):84-92.
- [7] Wang F, He B. The effect of dithiothreitol on chemotactic factors in induced sputum of chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Respiration, 2009, 78(2):217-222.
- [8] Shinoda H, Takeyama S, Suzuki K, et al. Pharmacological topics of bone metabolism: a novel bisphosphonate for the treatment of periodontitis [J]. J Pharmacol Sci, 2008, 106(4):555-558.
- [9] Zeng M, Wen Y, Liu LY, et al. Role of TNF-alpha, sTNF-R55 and sTNF-R75 in inflammation of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respiration, 2009, 78(4):399-403.
- [10] Ni YF, Tian F, Lu ZF, et al. Protective effect of nicotine on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. Respiration, 2011, 81(1):39-46.
- [11] Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2006, 27(4):337-349.
- [12] Hesse DG, Tracey KJ, Fong Y, et al. Cytokine appearance in human endotoxemia and Primate bacteremia [J]. Surg Gynecol Obstet, 1988, 166(2):147-153.
- [13] Kuwano K, Hara N. Signal transduction pathways of apoptosis and inflammation induced by the tumor necrosis factor receptor family [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 22(2):147-149.
- [14] Xin W, Zhang L, Fan H, et al. Escin attenuates acute lung injury induced by endotoxin in mice [J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 42(1/2):73-80.
- [15] Gadina M, Bertini R, Mengozzi M, et al. Protective effect of chlorpromazine on endotoxin toxicity and TNF production in glucocorticoid-sensitive and glucocorticoid-resistant models of endotoxic shock [J]. J Exp Med, 1991, 173(6):1305-1310.
- [16] Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease [J]. Blood, 1996, 87(6):2095-2147.
- [17] Dinarello CA. Interleukin-1 [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 1997, 8(4):253-265.
- [18] Tocci MJ. Structure and function of interleukin-1 beta converting enzyme [J]. Vitam Horm, 1997, 53:27-63.
- [19] Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory

- distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(10 Pt 1):1896-1903.
- [20] Yoshinari D, Takeyoshi I, Koibuchi Y, et al. Effects of a dual inhibitor of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats: involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(3):628-634.
- [21] Otani Y, Takeyoshi I, Koibuchi Y, et al. The effect of FR167653 on pulmonary ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19(4):377-383.
- [22] Meduri GU, Kohler G, Headley S, et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome[J]. *Chest*, 1995, 108(5):1303-1314.
- [23] Sies H. Ebselen, a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic[J]. *Free Radic Biol Med*, 1993, 14(3):313-323.
- [24] Wendel A, Kuesters S, Tiegs G. Ebselen—an in vivo immune response modifier[J]. *Biomed Environ Sci*, 1997, 10(2/3):253-259.
- [25] Ramakrishnan N, Kalinich JF, McClain DE. Ebselen inhibition of apoptosis by reduction of peroxides[J]. *Biochem Pharmacol*, 1996, 51(11):1443-1451.
- [26] Belvisi MG, Haddad EB, Battram C, et al. Anti-inflammatory properties of ebselen in a model of sephadex-induced lung inflammation[J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(3):579-581.
- [27] Hamacher J, Stammberger U, Weber E, et al. Ebselen improves ischemia-reperfusion injury after rat lung transplantation[J]. *Lung*, 2009, 187(2):98-103.
- [28] Zhao H, Lu HG, Shi YB, et al. Role of enteral nutrition supplemented with ebselen and EHEC in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction in rats[J]. *Inflamm Res*, 2006, 55(10):423-429.
- [29] Haddad el-B, McCluskie K, Birrell MA, et al. Differential effects of ebselen on neutrophil recruitment, chemokine, and inflammatory mediator expression in a rat model of lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation[J]. *J Immunol*, 2002, 169(2):974-982.

(收稿日期:2011-10-10 修回日期:2012-01-19)

(上接第 835 页)

参考文献:

- [1] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2):H579-588.
- [2] Ma X, Zhang X, Li C, et al. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function and LV recovery after myocardial infarction[J]. *J Interv Cardiol*, 2006, 19(5):367-375.
- [3] Dow J, Kloner RA. Postconditioning does not reduce myocardial infarct size in an in vivo regional ischemia rodent model[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2007, 12(2):153-163.
- [4] Yang XC, Liu Y, Wang LF, et al. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention[J]. *J Invasive Cardiol*, 2007, 19(10):424-430.
- [5] 马燧, 尚小明. 缺血后适应对急性心肌梗死介入治疗的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(16):2265-2267.
- [6] 闫华, 李莉, 刘晓坤, 等. 缺血后适应对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗中心肌的保护作用[J]. *心脏杂志*, 2009, 21(2):236-238.
- [7] 于圣永, 龚觉晓, 陈晓栋, 等. 急性心肌梗死 PCI 术中缺血后适应的临床意义[J]. *江苏医药*, 2009, 35(4):390-392.
- [8] 杨伟, 金惠根, 刘宗军, 等. 急性心肌梗死不同时间窗缺血后适应对急诊冠状动脉介入治疗疗效的影响[J]. *上海医学*, 2008, 31(10):694-699.
- [9] 闫华, 王印华, 李莉, 等. 心肌缺血后适应对老人急性心肌梗死临床及预后的影响[J]. *岭南心血管病杂志*, 2008, 14(3):160-163.
- [10] 马晓静, 张兴华, 罗曼, 等. 缺血预适应与后适应叠加对老年急性心肌梗死急症介入治疗后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27(14):1382-1385.
- [11] 闫华, 李莉, 刘晓坤, 等. 心肌缺血后适应对急性心肌梗死左心室重构的影响[J]. *临床荟萃*, 2007, 22(23):1678-1680.
- [12] van Vuuren D, Lochner A. Ischaemic postconditioning: from bench to bedside[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2008, 19(6):311-320.
- [13] Halkos ME, Kerendi F, Corvera JS, et al. Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(3):961-969.
- [14] Kloner RA, Dow J, Bhandari A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia-reperfusion[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2006, 11(1):55-63.
- [15] Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart[J]. *Circulation*, 2005, 112(14):2143-2148.
- [16] Limalanathan S, Andersen GØ, Hoffmann P, et al. Rationale and design of the POSTEMI (postconditioning in ST-elevation myocardial infarction) study[J]. *Cardiology*, 2010, 116(2):103-109.

(收稿日期:2011-11-23 修回日期:2012-02-02)