

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.03.05

❖ 基础研究 ❖

丙泊酚介导细胞自噬及 Nrf2 信号通路对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用

程少飞, 陈娟, 程晶晶

(邯郸市中心医院麻醉科, 河北 邯郸 056008)

【摘要】目的: 探讨丙泊酚介导细胞自噬及 Nrf2 信号通路对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用。**方法:** 将 60 只 SPF 级雄性 SD 大鼠分为假手术组、模型组和丙泊酚组, 每组各 20 只。采用结扎左冠状动脉前降支制备 MI/RI 损伤模型 (缺血 30 min, 再灌注 2 h); 丙泊酚组心肌缺血前 15 min 给予静脉输注丙泊酚 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至再灌注 2 h, 假手术组和模型组静脉输注生理盐水 $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 再灌注 2 h。使用超声心动图观察大鼠心脏功能, ELISA 法检测心肌损伤标志物和心肌组织氧化应激因子水平, HE 染色观察各组大鼠心肌组织病理变化, Western blot 检测心肌组织中自噬和核转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路相关蛋白水平。**结果:** LVEF、FS、LVWT、HR 和 LVSP 水平等心功能指标在模型组、假手术组和丙泊酚组的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。模型组 CK-Mb、Mb 和 cTnI 水平高于假手术组 ($P < 0.05$), 丙泊酚组低于模型组 ($P < 0.05$); 模型组 SOD 活性低于假手术组 ($P < 0.05$), 丙泊酚组高于模型组 ($P < 0.05$); 模型组 MDA 和 LDH 水平高于假手术组 ($P < 0.05$), 丙泊酚组低于模型组 ($P < 0.05$)。模型组 P62、Nrf2、HO-1 蛋白水平低于假手术组 ($P < 0.05$), 丙泊酚组高于模型组 ($P < 0.05$); 模型组 LC3-II/LC3-I 蛋白和 Beclin1 蛋白水平高于假手术组 ($P < 0.05$), 丙泊酚组低于模型组 ($P < 0.05$)。**结论:** 丙泊酚可以改善大鼠 MI/RI 损伤和心肌组织过度自噬, 降低心肌组织氧化应激反应, 且可能与调节 Nrf2 信号通路有关。

【关键词】 心肌缺血再灌注损伤; 心功能; 丙泊酚; 自噬; 氧化应激; Nrf2 信号通路

【中图分类号】 R965 **【文献标志码】** A

Study of propofol protecting from myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by mediating autophagy and Nrf2 signaling pathway

CHENG Shao-fei, CHEN Juan, CHENG Jing-jing

(Department of Anesthesia, Handan Central Hospital, Handan 056008, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the protective effects of propofol mediated autophagy and Nrf2 signaling pathway on myocardial ischemia-reperfusion injury (MI/RI) in rats. **Methods:** 60 SPF-level male SD rats were divided into sham operation group, model group and propofol group, 20 rats in each group. MI/RI models were prepared by left anterior descending coronary artery ligation (ischemia for 30 minutes, reperfusion for 2h). The propofol group was given intravenous infusion of $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ propofol at 15 minutes before myocardial ischemia till 2h after reperfusion, while sham operation group and model group were given intravenous infusion of $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ normal saline and reperfusion for 2h. The cardiac function was detected by echocardiogram. The levels of myocardial injury markers and oxidative stress factors in myocardial tissues were detected by ELISA. The pathological changes of myocardial tissues in each group were observed by HE staining. The levels of autophagy and nuclear transcription factor E2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway related proteins in myocardial tissues were detected by Western blot. **Results:** There were significant differences in LVEF, FS, LVWT, HR and LVSP levels among model group, sham operation group and propofol group ($P < 0.05$). The levels of creatine kinase Mb (CK-Mb), Mb and cardiac troponin I (cTnI) in model group were significantly higher than those in sham operation group ($P < 0.05$), those of propofol group were significantly lower than those in model group ($P < 0.05$). SOD activity of model group was lower than that of sham operation group ($P < 0.05$), and that of propofol group was higher than that of model group ($P < 0.05$). The levels of MDA and LDH in the model group were higher than those in the sham operation group ($P < 0.05$), and those in the propofol group were lower than those in the model group ($P < 0.05$). The levels of P62, Nrf2 and heme oxygenase-1 (HO-1) proteins in model group were significantly lower than those in sham operation group ($P < 0.05$), and those in the propofol group were higher than those in the model group ($P < 0.05$). The levels of microtubule-associated protein 1 light chain 3 II/I (LC3-II/LC3-I) and Beclin1 proteins

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会科研基金项目(20181684)

作者简介: 程少飞(1986-), 男, 主治医师。E-mail: tccsf@163.com

通讯作者: 陈娟。E-mail: 93860750@qq.com

were significantly higher than those in sham operation group ($P < 0.05$), and those in the propofol group were significantly lower than those in model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Propofol can improve MI/RI and excessive autophagy of myocardial tissues in rats, and reduce oxidative stress response in myocardial tissues, which may be related to regulating Nrf2 signaling pathway.

[Key words] Myocardial ischemia-reperfusion injury; Cardiac function; Propofol; Autophagy; Oxidative stress; Nrf2 signaling pathway

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MI/RI) 指心肌组织缺血后再次获得血液灌注时伴随的心肌损伤, 临床可表现为心律失常严重失常、心室功能降低、心肌梗死面积扩大^[1]。随着我国老龄化加重, 冠心病、急性心肌梗死等缺血性心脏病的发生率呈逐渐增长趋势。溶栓、经皮冠状动脉介入手术及冠状动脉旁路移植术治疗可以帮助缺血性心脏病患者恢复心肌血液供给, 但同时也会引起 MI/RI 损伤^[2]。MI/RI 损伤严重程度与缺血时间、侧支循环情况以及再灌注条件存在密切关系, 且常伴有心肌细胞凋亡和自噬过度。丙泊酚属于镇静药物, 具有起效快、反应迅速和不良反应较少的特点, 有良好的镇静、抗氧化功效, 并且还能改善 MI/RI 损伤和脑缺血再灌注损伤^[3-5]。细胞自噬属于机体自我代谢更替的防御过程, 同时也参与多种疾病发生或进展。近年研究^[6]表明, 全身麻醉药物对心肌组织的保护作用可能与调节心肌细胞自噬有关。核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear transcription factor E2-related factor 2, Nrf2) 信号通路在氧化应激调节中具有重要作用^[7], 但有关丙泊酚与 Nrf2 信号通路关系的研究报道较少。本研究通过建立 MI/RI 损伤大鼠模型, 旨在探讨丙泊酚对 MI/RI 损伤的保护作用是否与细胞自噬、Nrf2 信号通路有关, 以期能为临床缓解 MI/RI 损伤提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验材料

SPF 级雄性 SD 大鼠, 体质量 250 ~ 300 g [广州中医药大学, 许可证号: SCXK (粤) 2019-0047], 于 SPF 级饲养环境培育: 温度 20 ~ 25 °C, 湿度 50% ~ 55%, 昼/夜时间均为 12 h, 全天自由饮水、进食, 购回后适应性饲养 1 周。本实验均通过动物伦理委员会批准, 遵守 3R 原则。

丙泊酚 (2078-54-8, TargetMol), CK-Mb 试剂盒 (QY-BM11392, 上海乔羽生物科技有限公司), Mb 试剂盒 (0-027530, 上海江莱生物科技有限公司), cTnI 试剂盒 (BS-E12272R1, 广州徠智生物科技有限公司), 乳酸脱氢酶 (Lactate dehydro-genase, LDH) 活力检测试剂盒 (XFE1020, 上海信帆生物科技有限公司), 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 试剂盒 (K-F4377, 上海科顺生物科技有限公司), 丙二

醛 (maleic dialdehyde, MDA) 试剂盒 (QC11820-B, 上海钦诚生物科技有限公司), ECL 试剂盒 (WB2014, 上海经科化学科技有限公司), DMSO (D2652-100ML, Sigma), LC3-II/LC3-I 抗体 (ABC929, 广州东锐科技有限公司), Beclin1、Nrf2 抗体 (ATA25356、ATA34138, 武汉益普生物科技有限公司), P62 抗体 (SPC-219D-A390-E, 艾美捷科技有限公司), HO-1 抗体 (bs-0827R-1, 上海恒斐生物科技有限公司), SD-001/SN-002 Minute™ 总蛋白提取试剂盒 (SD-001/SN-002, 英文特生物技术 (北京) 有限公司)。Avanti J-15R 冷冻离心机 (Beckman Coulter), Primo Star iLED 正置荧光显微镜 (Carl Zeiss), R407 小动物呼吸机 (深圳市瑞沃德生命科技有限公司), RM2255 全自动轮盘式切片机 (LEICA), SuPerMax 3000AL 多功能酶标仪 (上海闪谱生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与模型制备 60 只 SD 大鼠禁食 12 h 后随机分为假手术组、模型组和丙泊酚组, 每组各 20 只。模型组和丙泊酚组采用结扎左冠状动脉前降支方法制备大鼠 MI/RI 模型^[8], 缺血心肌表现出发绀、膨出迹象, 有两个以上 ST 段抬高, T 波高耸、或者 QRS 波增高增宽与 T 融合, 表明心肌缺血形成。结扎 30 min 后松开结扎线, 心电图 ST 段恢复或与缺血前水平相似, 表明大鼠缺血再灌注模型建立成功。剔除结扎前心电图异常或制模过程中死亡大鼠, 其余 MI/RI 模型制备大鼠均制模成功。见图 1。

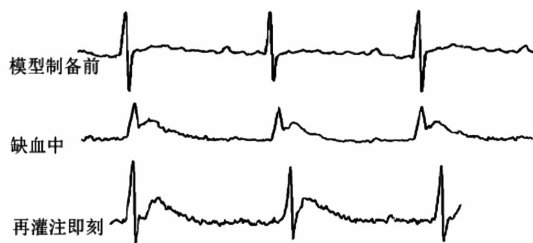


图 1 大鼠模型制备前、缺血中、再灌注即刻心电图

1.2.2 缺血再灌注 丙泊酚组心肌缺血前 15 min 给予静脉输注丙泊酚 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至再灌注 2 h, 模型组及假手术组静脉输注生理盐水 $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 再灌注 2 h。

1.2.3 指标检测 (1) 心功能指标检测: 再灌注 2

h 后,采用超声心动图检查各组大鼠左心室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(FS)、左心室壁厚度(LVWT)、心率(HR)、左室收缩压(LVSP)水平。(2)心功能损伤标志物检测:心功能心电图监测结束后,每组随机选取 5 只大鼠,取股动脉血 5 mL,3 000 rpm 离心 15 min,取上清液储存于 -80 °C,采用 ELISA 法检测 CK-Mb、Mb、cTnI 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。重复 3 次。(3)心肌组织 HE 染色:每组随机选取 5 只大鼠,取心脏组织固定于 10% 甲醛中性溶液,常规石蜡包埋、切片(5 μm)、脱蜡、水化、苏木精和伊红染色、脱水、透明、中性树胶封片后在高倍镜下观察大鼠心肌组织病理学变化。(4)心肌组织氧化应激因子检测:取 0.4 g 心肌组织,加入 4 °C 1 mL 0.9% NaCl 溶液研磨制成组织匀浆,2 000 rpm 离心 10 min,取上清液存储于 -80 °C,采用 ELISA 法检测 LDH、SOD、MDA 水平,操作严格参照试剂盒说明书进行。重复 3 次。(5)Western blot 检测:提取心肌组织总蛋白、Bradford 调整蛋白浓度至一致,经 SDS-PAGE 凝胶电泳、电转膜至 PVDF 膜,密封 2 h,加入 P62、Nrf2、HO-1、LC3-II/LC3-I、Beclin1、β-actin 一抗(1:500),然后 4 °C 孵育过夜, TBST 漂洗 40 min,加入经 HRP 标记过的二抗(1:500)继续孵育 1 h,参照 ECL 试剂盒说明书进行显影、定影,收集影像。重复 3 次。用 UVPBio-Imaging Systems 扫描蛋白质条带,并用 Image J 软件进行分析。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 One-way ANOVA 分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠心脏功能指标水平比较

与假手术组相比,模型组 LVEF、FS、LVWT、HR、LVSP 水平降低($P < 0.05$);与模型组相比,丙泊酚组 HR、LVSP、LVEF、FS、LVWT 水平升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠心脏功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HR (beat/min)	LVSP (mmHg)	LVEF (%)	FS (%)	LVWT (mm)
假手术组 (n=10)	412.42 ± 32.14	132.14 ± 13.58	58.41 ± 7.62	27.69 ± 4.66	0.84 ± 0.05
模型组 (n=10)	202.14 ± 29.88*	58.41 ± 12.07*	22.41 ± 8.04*	8.32 ± 2.48*	0.51 ± 0.07*
丙泊酚组 (n=10)	294.87 ± 30.04#	94.62 ± 10.74#	39.73 ± 7.11#	15.41 ± 3.08#	0.72 ± 0.04#

* $P < 0.05$,与假手术组相比;# $P < 0.05$,与模型组相比。

2.2 各组大鼠 CK-Mb、Mb、cTnI 含量比较

与假手术组相比,模型组 CK-Mb、Mb、cTnI 水平

升高($P < 0.05$);与模型组相比,丙泊酚组 CK-Mb、Mb、cTnI 水平降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠 CK-Mb、Mb、cTnI 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CK-Mb (U/L)	Mb (ng/mL)	cTnI (ng/mL)
假手术组 (n=5)	21.87 ± 5.99	28.69 ± 8.41	0.11 ± 0.02
模型组 (n=5)	104.66 ± 9.54*	142.58 ± 9.54*	0.71 ± 0.05*
丙泊酚组 (n=5)	72.33 ± 8.69#	86.98 ± 110.24#	0.34 ± 0.05#

* $P < 0.05$,与假手术组相比;# $P < 0.05$,与模型组相比。

2.3 各组大鼠心肌组织 HE 染色

假手术组大鼠的心肌组织细胞排列规则、均匀、紧密,且心肌纤维未见明显变性、坏死;模型组大鼠的心肌组织细胞呈散乱分布,丙泊酚组大鼠的心肌组织损伤情况较模型组明显改善。见图 2。

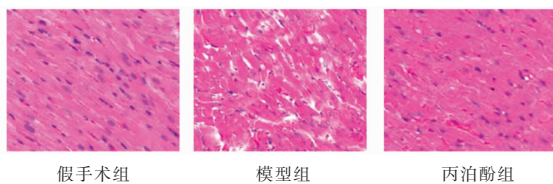


图 2 各组大鼠心肌组织 HE 染色 (×400)

2.4 各组大鼠心肌组织 MDA、SOD、LDH 含量比较

与假手术组相比,模型组 SOD 活性降低($P < 0.05$),MDA 水平、LDH 活性升高($P < 0.05$);与模型组相比,丙泊酚组 SOD 活性升高($P < 0.05$),MDA 水平、LDH 活性降低($P < 0.05$)。见表 3。

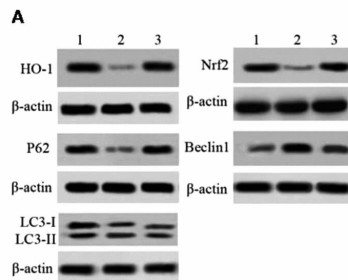
表 3 各组大鼠心肌组织 MDA、SOD、LDH 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA (mmol/mL)	SOD (U/mL)	LDH (U/L)
假手术组 (n=3)	2.04 ± 0.21	11.87 ± 1.24	762.69 ± 124.32
模型组 (n=3)	5.94 ± 0.43*	3.37 ± 0.43*	2242.13 ± 174.25*
丙泊酚组 (n=3)	3.63 ± 0.32#	7.04 ± 0.58#	1542.85 ± 161.27#

* $P < 0.05$,与假手术组相比;# $P < 0.05$,与模型组相比。

2.5 各组大鼠心肌组织自噬、Nrf2 信号通路相关蛋白水平比较

与假手术组相比,模型组 P62、Nrf2、HO-1 蛋白水平降低($P < 0.05$),LC3-II/LC3-I、Beclin1 蛋白水平升高($P < 0.05$);与模型组相比,丙泊酚组 P62、Nrf2、HO-1 蛋白水平升高($P < 0.05$),LC3-II/LC3-I、Beclin1 蛋白水平降低($P < 0.05$)。见图 3。



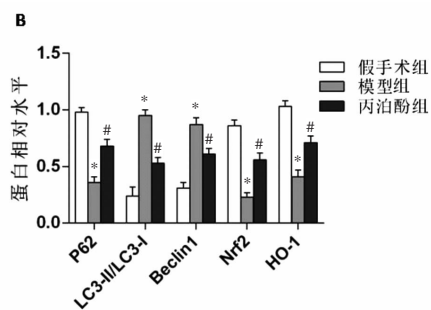


图3 大鼠心肌组织自噬、Nrf2 信号通路相关蛋白水平

A.各組大鼠心肌組織 Western blot 凝膠成像(1為假手術組,2為模型組,3為丙泊酚組);B.組織自噬、Nrf2 信號通路相關蛋白水平(* $P < 0.05$,與假手術組相比;# $P < 0.05$,與模型組相比)。

3 讨论

介入治疗术法是快速恢复缺血性心脏血供的重要方式之一,我国采取经皮冠状动脉介入治疗已超过40万人^[9],该治疗方式虽然可以减低复缺血性心脏病患者死亡风险,但治疗时也伴有MI/RI损伤,严重时还可产生不可逆损伤^[10]。本研究结果显示,MI/RI损伤大鼠的HR、LVSP、LVEF、FS及LVWT水平降低,血清CK-Mb、Mb、cTnI水平升高;心肌病理结果显示,心肌组织细胞呈散乱分布,而在MI/RI制备期间给予丙泊酚处理可以明显缓解上述MI/RI损伤情况。MI/RI损伤可使氧自由基增多、钙离子含量升高,线粒体代谢出现障碍,增加心肌损伤的严重程度^[11-12]。CK-Mb、Mb、cTnI是检测心肌损伤的标志物,肌钙蛋白是分布于心肌细胞内纤维上的一种调节蛋白,cTnI是肌钙蛋白的三大亚单位之一,大部分以结合形式分布于肌原纤维上,少量以游离的形式存在于细胞胞浆,当心肌细胞膜受损时,cTnI可通过心肌细胞膜进入血液循环系统^[13]。已有研究^[14-15]表明,丙泊酚对老年犬MI/RI损伤时的心肌具有保护作用以及心肌再灌注损伤,与本研究结果相似,表明丙泊酚对大鼠MI/RI损伤具有改善作用。

MI/RI损伤不仅会引起心肌组织细胞结构、功能发生改变,还会引起机体的氧化应激反应^[16]。本研究结果显示,MI/RI损伤大鼠的心肌组织中的SOD活性降低,MDA水平、LDH活性升高,而丙泊酚干预可以降低MDA水平及LDH活性,提高SOD活性。正常生理状态下的心肌细胞中含有少量的氧自由基可被自由基清除系统清除,不会对心肌细胞产生损伤。缺血缺氧时,机体自由基产生和清除系统动态平衡失调,自由基生成能力提高,自由基清除能力降低,恢复血供后可诱导自由基含量增多,提高氧化应激反应。MDA是具有细胞毒性的脂质氧化

产物,LDH是能够反应细胞膜损伤程度的糖原溶解酶。SOD活性降低时,细胞膜中不饱和双键结构容易被自由基破坏,促进脂质降解产生MDA,改变细胞通透性,诱导线粒体功能障碍^[17]。本研究结果说明丙泊酚对MI/RI损伤大鼠心肌损伤的改善作用,可能与降低心肌组织的过度氧化应激反应有关。

本研究结果显示,MI/RI损伤大鼠的心肌组织中Nrf2、HO-1蛋白水平降低,而丙泊酚干预可以在一定程度上提高Nrf2、HO-1蛋白水平。Nrf2信号通路在机体抵抗外界氧化、化学等刺激的防御中具有重要作用,在机体内源性抗氧化应激系统中占据重要地位,被认为是氧化应激调控的核心枢纽。当机体收到外界有害刺激时,可刺激Nrf2活化并进入细胞核,与ARE结合并启动ARE下游抗氧化蛋白等基因的转录和表达。HO-1是Nrf2信号通路中的关键靶蛋白,在抗氧化应激过程中具有正向调节作用。本研究结果说明丙泊酚降低MI/RI损伤大鼠心肌组织氧化应激反应,可能与调节Nrf2信号通路活化有关。此外,本研究结果还发现,MI/RI损伤大鼠心肌组织中P62蛋白水平降低,LC3-II/LC3-I、Beclin1蛋白升高,而丙泊酚干预可以逆转这种趋势,P62是与蛋白质泛素化密切相关的一种泛素结合蛋白,可参与细胞信号转导、自噬过程^[18]。自噬可以促进LC3-I转化为LC3-II,LC3-II水平与自噬体数量呈正比。Beclin1是调节自噬的关键蛋白之一,可通过与相关蛋白结合产生的复合体诱导细胞自噬。已有研究^[19-20]表明,丙泊酚可以减轻因氧糖剥夺产生过度自噬的星形胶质细胞损伤和肝脏缺血再灌注损伤,与本研究结果一致,说明丙泊酚对MI/RI大鼠心肌功能保护作用可能与降低心肌组织过度自噬有关。

综上所述,丙泊酚可以改善大鼠MI/RI损伤和心肌组织过度自噬,还能降低心肌组织氧化应激反应,可能与调节Nrf2信号通路有关,其具体作用机制还需要深入研究。

参考文献

- [1] Oyama Y, Bartman CM, Gile J, et al. The Circadian PER2 Enhancer Nobiletin Reverses the Deleterious Effects of Midazolam in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(28): 3376-3383.
- [2] Mokhtari-Zaer A, Marefati N, Atkin SL, et al. The protective role of curcumin in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1): 214-222.
- [3] Morelli A, Sanfilippo F, Arnemann P, et al. The Effect of Propofol and Dexmedetomidine Sedation on Norepinephrine Requirements in Septic Shock Patients: A Crossover Trial [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(2): 89-95.
- [4] 强华贵,王婵,黄杨,等. 丙泊酚降低高糖环境下H9C2心肌细

- 胞缺氧后的损伤[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(10): 66-70.
- [5] 程旭东, 王镜芳, 唐华东, 等. 丙泊酚与异氟烷麻醉对急性颅脑外伤患者脑保护作用的比较[J]. 中国药房, 2016, 27(14): 1978-1980.
- [6] 熊超, 刘力, 魏继承. 全身麻醉药物对心肌细胞自噬作用的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(11): 1137-1140.
- [7] Ruotsalainen AK, Lappalainen JP, Heiskanen E, et al. Nuclear factor E2-related factor 2 deficiency impairs atherosclerotic lesion development but promotes features of plaque instability in hypercholesterolaemic mice[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(1): 243-254.
- [8] 祁秀茹, 王春亮, 王颖, 等. 丙泊酚对 SD 大鼠心肌缺血再灌注时自噬的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10): 1580-1583.
- [9] 马云飞, 王洪娟, 王俊峰, 等. 急性心肌梗死患者 PCI 术后的心脏康复现状及进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1778-1779.
- [10] Acharjee S, Teo KK, Jacobs AK, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in women with stable coronary disease: A pre-specified subset analysis of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation (COURAGE) trial[J]. Am Heart J, 2016, 173(2): 108-117.
- [11] Krzywonos-Zawadzka A, Franczak A, Sawicki G, et al. Multidrug prevention or therapy of ischemia-reperfusion injury of the heart-Mini-review[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 55(12): 55-59.
- [12] Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(12): 1539-1558.
- [13] Fan J, Ma J, Xia N, et al. Clinical Value of Combined Detection of CK-MB, MYO, cTnI and Plasma NT-proBNP in Diagnosis of Acute Myocardial Infarction[J]. Clin Lab, 2017, 63(3): 427-433.
- [14] 董婧, 温吉昱, 陈玉婷, 等. 丙泊酚对老年犬心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 沈阳农业大学学报, 2018, 49(2): 209-213.
- [15] Yan HJ, Qi GQ, Ma Y. Effect of propofol on myocardial ischemia-reperfusion injury through MAPK/ERK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(24): 11051-11061.
- [16] Lee FY, Shao PL, Wallace CG, et al. Combined Therapy with SS31 and Mitochondria Mitigates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2782.
- [17] Zhou L, Song XD, Xu H, et al. Exogenous 3-Deoxyglucosone-Induced Carbonyl and Oxidative Stress Causes β -Cells Dysfunction by Impairing Gut Permeability in Rats[J]. Biochem, 2018, 83(11): 1358-1368.
- [18] Jiang X, Huang Y, Liang X, et al. Metastatic prostate cancer-associated P62 inhibits autophagy flux and promotes epithelial to mesenchymal transition by sustaining the level of HDAC6[J]. Prostate, 2018, 78(6): 23-26.
- [19] 孙颖, 王倩, 冀为, 等. 异丙酚减轻星形胶质细胞氧糖剥夺后复糖复氧损伤引起的过度自噬[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(7): 553-555.
- [20] 汤为香, 沈玉君, 李元海, 等. 异丙酚预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损伤时自噬的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(12): 1819-1822.

(收稿日期: 2020-08-31

修回日期: 2020-10-08)