

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.008

❖ 基础研究 ❖

治疗性低温对大鼠心肌细胞收缩功能的保护作用

周晓辉¹, 蔡玥², 郭珊珊¹, 吴清华³, 王淑梅¹, 王娜¹, 张博¹

(1. 沧州市人民医院, 河北 沧州 061001; 2. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050051; 3. 沧州市中心医院, 河北 沧州 061001)

【摘要】目的: 探讨温度对大鼠心肌细胞收缩功能的影响, 并寻找可用于心肌保护的 best 温度。**方法:** 用酶解法急性分离大鼠左室心肌细胞并复钙, 采用可视化单细胞动缘探测系统检测并比较逐步升温 (25 ~ 37 °C) 和恒温孵育 (25、30、35 °C) 对大鼠心肌细胞收缩功能的影响, 用收缩幅度的相对变化作为评价指标, 明确能使心肌细胞产生最大且最稳定收缩的温度。**结果:** 27 ~ 37 °C 逐步升温过程中, 大鼠心肌细胞接受持续电刺激后稳定收缩的比例随温度的升高而下降。27 ~ 30 °C 逐步温度升高过程中, 大鼠心肌细胞收缩幅度与 25 °C 相比逐渐增大 ($P < 0.05$); 31 ~ 37 °C 时, 随着温度继续上升, 心肌细胞出现不规则收缩、形态改变, 甚至挛缩死亡, 且收缩幅度与 25 °C 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。25 °C、30 °C、35 °C 固定恒温孵育后的心肌细胞收缩幅度两两比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 30 °C 孵育的细胞收缩幅度最大且稳定 ($P < 0.05$)。**结论:** 温度变化影响大鼠心肌细胞的收缩功能, 30 °C 时细胞收缩力强且稳定。

【关键词】 心肌细胞; 温度; 动缘检测; 收缩

【中图分类号】 R337.2 **【文献标志码】** A

Protective effect of therapeutic hypothermia on contractile function of myocardial cells in rats

ZHOU Xiao-hui¹, CAI Yue², GUO Shan-shan¹, WU Qing-hua³, WANG Shu-mei¹, WANG Na¹, ZHANG Bo¹

(1. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061001; 2. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051; 3. Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To study the effect of temperature on the contractile function of rat cardiomyocytes and to find the best temperature for myocardial protection. **Methods:** Rat left ventricular cardiomyocytes were separated by enzymolysis and supplemented with calcium. Visualized single-cell moving edge detection system was used to detect and compare the effects of gradual warming (25 ~ 37 °C) and constant temperature incubation (25 °C, 30 °C, 35 °C) on the systolic function of rat cardiomyocytes, and the relative change of contraction amplitude was used as an evaluation index. The temperature at which cardiomyocytes could contract at their maximum and most stable level was determined. **Results:** The proportion of stable contraction of rat cardiomyocytes after receiving continuous electrical stimulation decreased with the increase of temperature during the gradual warming from 27 ~ 37 °C. From 27 ~ 30 °C, the contraction amplitude of myocardial cells increased with the increase of temperature compared with 25 °C ($P < 0.05$). At 31 ~ 37 °C, as the temperature continued to rise, cardiomyocytes would show irregular contraction, morphological changes, and even contracture death, and the contraction amplitude had no significant difference compared with 25 °C ($P > 0.05$). There was statistically significant difference in the contraction amplitude of cardiomyocytes after incubation at 25 °C, 30 °C and 35 °C ($P < 0.05$), and the contraction amplitude of cells incubated at 30 °C was the largest and stable ($P < 0.05$). **Conclusion:** Temperature changes affect the contractile function of rat cardiomyocytes, and the contractile force is strong and stable at 30 °C.

【Key words】 Cardiomyocyte; Temperature; Edge-detection; Contraction

随着体外循环技术的进步、高质量心肺复苏技术的普及和血流动力学支持的日益完善^[1-2], 越来越多的心脏骤停患者和需心脏手术的患者得到了及时的救治, 心脏骤停患者的死亡率从 90% 下降到 50% 左右, 成人心脏手术后长期存活率也得到了提高^[3]。从 20 世纪 50 年代开始, 亚低温治疗被应

用于心脏骤停和心脏手术中^[4], 但有研究^[1]认为低温会引发心血管系统的不良效应, 包括心血管收缩导致的心肌灌注不足, 增加缺血心肌能量消耗, 导致心肌代谢、功能障碍甚至结构破坏等。

心肌细胞收缩力是心肌细胞最有代表性的功能之一, 主要反应了心肌细胞发生缩短的内在动

力^[5],因其能够对内外源刺激做出反应,可作为预测健康和疾病心肌的重要指标。体外急性分离的大鼠心肌细胞的收缩与整体心脏功能具有良好的相关性,过去的对于心肌力学的研究往往需要将酶解分离的心肌细胞附着到力学传感器上,侧重于测量肌节长度,这些技术具有劳动密集型和成本高的缺点。但目前应用钙成像、电生理、细胞力学、免疫组化等方式在工具药物的作用下对心肌细胞进行观察研究及定量分析,尤其是使用可视化动缘探测系统直接测量离体心室肌细胞力学特性,能够帮助我们对心脏功能、相关疾病发病机理及相关药物的作用机制进行更深入的研究^[6-8]。但是这类实验对细胞质量要求极高,不仅需要细胞持续兴奋,而且要求细胞的收缩舒张功能极为稳定,为了提高心肌细胞质量,大量研究^[9]对灌流液成分及酸碱度、消化酶等分离细胞的条件进行了改进,但往往忽略温度对于心肌细胞状态的影响。且本课题组以往的实验也发现细胞的收缩力随着季节交替和温度变化而变化,对于之后的药物干预研究影响很大,无法判断最终的作用是来自药物还是温度变化的影响。基于此,本研究以急性分离大鼠心肌细胞收缩舒张功能为指标,观察测定逐步升温 and 固定恒温孵育两种方式对大鼠心肌细胞收缩舒张功能的影响,探讨温度对心脏的影响,为治疗性低温的心脏保护作用提供细胞水平的依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

哇巴因(美国 Sigma 公司),用二甲基亚砷溶液配制成 100 mmol/L 的母液,贮存于 -20 ℃ 的冰箱中。Src 抑制剂 PP2(英国 Tocris 公司)、ROS 抑制剂 NAC(美国 Sigma 公司)、MAPK 抑制剂 PD98059(美国 Cyman 公司)、PLC 抑制剂 U73122(美国 Cyman 公司)和 IP3 抑制剂 Xestospongine C(美国 Cyman 公司)的配制与保存参见药品说明书。Collagenase B 购于瑞士 Roche 公司;BSA 购于澳大利亚 Maverick 公司;EGTA 购于比利时 Acros Organics 公司。

1.2 液体配置

无钙台式液:NaCl 140.0 mmol/L, KCl 5.4 mmol/L, MgCl₂ 1.0 mmol/L, HEPES 1.0 mmol/L, glucose 10.0 mmol/L(用 NaOH 调 pH 值至 7.4);台式液:NaCl 140.0 mmol/L, KCl 5.4 mmol/L, MgCl₂ 1.0 mmol/L, HEPES 1.0 mmol/L, glucose 10.0 mmol/L, CaCl₂ 1.0 mmol/L(用 NaOH 调 pH 值至 7.4);KB 液:KOH 80.0 mmol/L, KCl 40.0 mmol/L, KH₂PO₄ 25.0 mmol/L, MgSO₄ 3.0 mmol/L, L-Glutam-

ic 50.0 mmol/L, Taurine 20.0 mmol/L, HEPEs 10.0 mmol/L, EGTA 1.0 mmol/L, D-Glucose 10.0 mmol/L(用 KOH 调节至 pH 7.2)。消化液:含 0.6% Collagenase B、0.6% BSA (Bovine serum albumin) 及 30 μmol/L Ca²⁺ 的无钙台式液 30 mL。复钙液 a:取无钙台式液加入 CaCl₂ 至 0.1 mmol/L。复钙液 b:取无钙台式液加入 CaCl₂ 至 0.5 mmol/L。

1.3 实验动物

选用清洁级成年雄性 SD 大鼠,180 ~ 200 g[河北医科大学实验动物中心,许可证号:SYXK(冀)2018-004,动物合格证编号:2001137]。

1.4 单个大鼠心室肌细胞分离

参考文献^[9]采用改进的 Langendorff 灌流装置和方法分离大鼠的心室肌细胞,初始细胞成活率大于 80%。室温静置 1 h。实验前,用复钙液 a、复钙液 b 和正常台式液对细胞进行三步不同梯度复钙,最终得到状态较好的游离杆状心肌细胞用于实验研究。

1.5 大鼠心肌细胞收缩功能的测定

采用可视化单细胞动缘探测系统,将复钙后的心肌细胞放入浴槽内,用含氧饱和台式液以 2 mL/min 的速度恒速灌流 5 min。通过浴槽两侧电极给予电压 15 V、波宽 4 ms 和频率 1 Hz 持续电刺激,用 10 × 物镜寻找收缩良好、边缘清晰的细胞,再用 40 × 物镜放大细胞,让细胞在计算机上成像,并实时跟踪细胞边缘,记录大鼠心室肌细胞的收缩/舒张功能。用温控装置调节灌流液的温度,逐步升温分别测定于 25、27、29、30、31、33、35、37 ℃ 时稳定收缩 5 min 以上的细胞收缩舒张功能变化;之后将心肌细胞在 25 ℃、30 ℃ 或 35 ℃ 固定恒温孵育 1 h,测定 3 个温度孵育后能够稳定收缩 5 min 以上的细胞收缩舒张功能变化。以标准化的收缩幅度% (Standardized bl% peak h)% 或收缩幅度 (bl% peak h) 相对变化评价逐步升温 and 固定恒温孵育对大鼠心肌细胞收缩功能的影响。

1.6 统计学分析

采用 GraphPad Prism 9.1 软件对数据进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验或 Dunnett-*t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 逐步升温对大鼠心肌细胞收缩和舒张功能的影响

在 27 ~ 37 ℃ 逐步升温的过程中,大鼠心肌细胞接受持续电刺激后稳定收缩的比例也会随着温度的升高而下降 (*P* < 0.05)。27、29、30 ℃ 组大鼠心肌

细胞收缩幅度高于室温 25 ℃ 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。31、33、35、37 ℃ 组大鼠心肌细胞收缩幅度与 25 ℃ 组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),且 30 ℃ 之后随着温度继续上升,心肌细胞收缩状态极不规律,部分细胞甚至会挛缩死亡。提示在 25 ~ 37 ℃ 逐步升温过程中,30 ℃ 时大鼠心室肌细胞可达最佳收缩。见表 1-表 2、图 1-图 2。

表 1 逐步升温不同温度下接受持续电刺激大鼠心肌细胞稳定收缩的细胞百分比

组别	稳定收缩细胞百分比 (%)
25 ℃ 组 ($n = 20$)	100.00
27 ℃ 组 ($n = 20$)	100.00
29 ℃ 组 ($n = 20$)	90.00 *
30 ℃ 组 ($n = 20$)	90.00 *
31 ℃ 组 ($n = 20$)	80.00 *
33 ℃ 组 ($n = 20$)	75.00 *
35 ℃ 组 ($n = 20$)	60.00 *
37 ℃ 组 ($n = 20$)	30.00 *

* $P < 0.05$, 与 25 ℃ 组比较。

表 2 逐步升温对大鼠心肌细胞收缩和舒张功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	标准化收缩幅度 (%)
25 ℃ 组 ($n = 6$)	100.00 ± 0.00
27 ℃ 组 ($n = 6$)	107.69 ± 5.00 *
29 ℃ 组 ($n = 6$)	127.02 ± 15.45 *
30 ℃ 组 ($n = 6$)	142.47 ± 41.52 *
31 ℃ 组 ($n = 6$)	136.35 ± 37.58
33 ℃ 组 ($n = 6$)	130.35 ± 44.79
35 ℃ 组 ($n = 6$)	132.47 ± 62.68
37 ℃ 组 ($n = 6$)	146.36 ± 68.49

* $P < 0.05$, 与 25 ℃ 组比较。

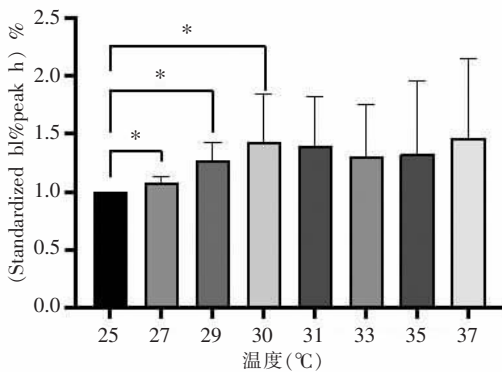


图 1 逐步升温对大鼠心肌细胞收缩舒张功能的影响
* $P < 0.05$, 与 25 ℃ 组比较。

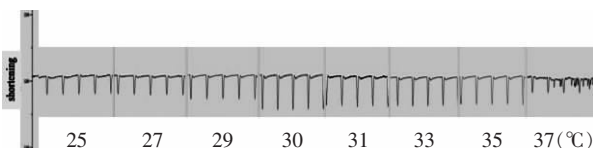


图 2 逐步升温对大鼠心肌细胞收缩和舒张功能的影响

2.2 固定恒温孵育对大鼠心肌细胞收缩和舒张功能的影响

25 ℃ 组、30 ℃ 组、35 ℃ 组恒温孵育后的心肌细胞收缩幅度两两比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中,30 ℃ 孵育的心肌细胞收缩幅度最大最稳定,是 25 ℃ 时收缩幅度的 152%,此温度孵育的心肌细胞收缩的增加比例较连续升温至 30 ℃ 时的增幅更大(142%);35 ℃ 时心肌细胞收缩幅度最小且部分细胞收缩不规律,仅为 25 ℃ 时收缩幅度的 57%。见表 3 及图 3。

表 3 固定恒温孵育对大鼠心肌细胞收缩和舒张功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	收缩幅度 (bl% peak h)
25 ℃ 组 ($n = 16$)	4.54 ± 0.13
30 ℃ 组 ($n = 21$)	6.92 ± 0.33 *
35 ℃ 组 ($n = 20$)	2.58 ± 0.22 *#

* $P < 0.05$, 与 25 ℃ 组比较;# $P < 0.05$, 与 30 ℃ 组比较。

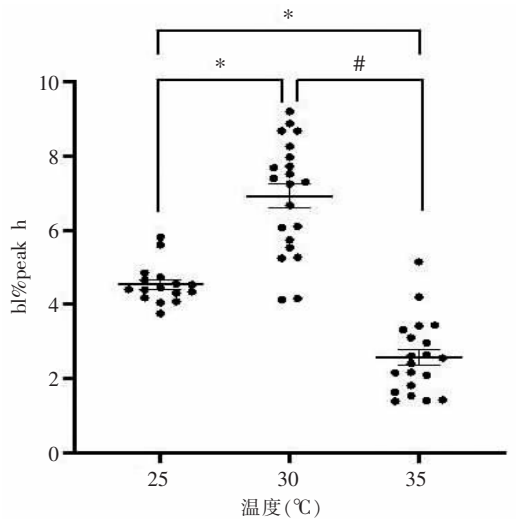


图 3 固定恒温孵育对大鼠心肌细胞收缩和舒张功能的影响

* $P < 0.05$, 与 25 ℃ 组比较;# $P < 0.05$, 与 30 ℃ 组比较。

3 讨论

以往的研究^[10-14]显示温度显著影响心脏的收缩特性,但结果报道不一。有研究^[10]证明在低温(25 ~ 30 ℃)时,离体乳头肌收缩的主动张力和收缩、舒张速度最高。Stephenson 等^[11]的实验证明,在 22 ℃ 时离体乳头肌收缩张力及收缩速度最高,因此温度下肌丝对钙的敏感性最高。Kanaya 等^[12]证实离体心肌的收缩幅度和持续时间会随温度的升高而减小。但也有文献^[13]报道,在 30 ~ 39 ℃ 的范围内,Wistar 大鼠培养的心肌细胞的力学特性随温度升高逐渐升高。在一些临床试验^[14]中,也显示不同温度对于心脏骤停患者的结局及不同指标的影响具有统计学差异。由于以上研究存在矛盾性,所以本

研究采用急性分离的大鼠心肌细胞,观察不同温度对心肌细胞收缩功能的影响,从而寻找可用于心肌保护的最佳温度。

本研究采用 IonOptix 单细胞动缘检测系统测定 25 ~ 37 °C 不同温度下急性分离的大鼠心肌细胞收缩舒张功能的变化,证实温度变化能够影响急性分离的大鼠心肌细胞收缩舒张功能。逐步升温发现从 27 ~ 30 °C,随着温度逐渐升高急性分离的大鼠心肌细胞收缩幅度与 25 °C 室温相比逐渐增大 ($P < 0.05$);31 ~ 37 °C 时,随着温度继续上升,心肌细胞会出现不规则收缩、形态改变,甚至挛缩死亡,且收缩幅度与 25 °C 相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$),此现象与 Wistar 大鼠培养的心肌细胞的力学特性不同^[13]。故的固定恒温实验选择 25、30、35 °C 作为心肌细胞的孵育温度。固定恒温孵育发现,30 °C 大鼠心肌细胞收缩幅度最大最稳定 ($P < 0.05$),其次为 25 °C ($P < 0.05$),35 °C 孵育的大鼠心肌细胞收缩幅度最小且不规律 ($P < 0.05$)。

文献报道^[15-16]钙离子介导心肌细胞兴奋收缩耦联是引起心肌细胞收缩舒张的关键,其中,心肌细胞内钙调控的改变和肌丝对钙敏感性发生改变是心肌细胞收缩舒张功能发生变化的主要因素。心肌细胞内的钙调控主要与 L-型钙通道、肌浆网 Ryanodine 受体、钠钙交换体和钙泵有关。首先,温度变化可影响心肌细胞胞浆的升钙因素。文献报道,降低体温既可以通过增加 L 型钙通道的开放时间^[17],使外钙内流增加,胞浆内钙浓度升高;又能增加肌浆网的钙储备并能增加 Ryanodine 受体的开放频率,使胞浆中的钙瞬时性增高,显著增加心肌细胞收缩力^[18]。本研究也发现在 30 °C 时测定的心肌细胞收缩力高于 35 °C 时,可能与低温使得心肌细胞的 L 型钙通道开放时间延长和 Ryanodine 受体的开放频率增加导致的胞浆内钙浓度增加有关。其次,温度会影响心肌细胞胞浆的降钙因素。心肌细胞主要是通过钠钙交换体和钙泵进行排钙的,而降低体温可抑制钠钙交换体介导的钙外流和钙泵排钙^[19],从而使细胞内钙增加,心肌细胞收缩力增强。本研究发现 30 °C 时测定的心肌细胞收缩力明显高于 35 °C,其原因可能是由于低温抑制了细胞膜的钙泵和钠钙交换体功能,从而减少了细胞内钙的外排,造成胞浆钙浓度升高,导致心肌细胞收缩力升高。研究^[19-20]也发现,低温(32 °C)可以增加肌丝对钙的敏感性,从而使心肌细胞收缩力增强。至于温度升高降低心肌收缩力的原因,可能与氧耗增加造成的心肌损伤有关。温度升高可以加速心肌细胞耗氧,影响细胞代谢,造成酸性物质堆积,进而影响心肌细胞收缩和形态学改

变。另外,在 34 ~ 37 °C 时,同时出现的胞内 ATP 耗竭和胞内酸化能抑制钠钙交换,导致细胞内钙增多,从而造成细胞内钙超载^[21],损伤细胞。这可能是实验中逐步升温时高温阶段造成细胞不规则收缩,甚至挛缩死亡的重要原因。25 °C 孵育心肌细胞的收缩力要小于 30 °C 的原因,推测可能与深度低温可能在细胞和组织水平上破坏心肌的兴奋收缩耦联^[22]、使心肌收缩蛋白对 Ca^{2+} 的亲合力降低^[23]、以及低温可能会引发心肌细胞 Na^+-K^+-ATP 酶和 Ca^{2+} ATP 酶活性下降、ATP 生成减少、细胞内 Na^+ 蓄积导致细胞水肿、细胞内外 pH 值失衡、无氧酵解增多导致心肌细胞酸中毒、心肌细胞 Ca^{2+} 超载产生“冷挛缩”增加缺血心肌能量消耗^[21]等因素有关。

治疗性低温分为:轻度低温 33 ~ 35 °C;中度低温 28 ~ 32 °C;深度低温 17 ~ 27 °C;超深度低温 4 ~ 16 °C^[24-25]。其中,前两者又被合并称为亚低温^[25]。既往研究^[24-25]表明,治疗性低温可抑制缺血和缺血再灌注损伤引起的细胞死亡与凋亡,对减少心肌梗死面积、改善再灌注损伤、改善心肌重构和维持心脏功能等方面有重要作用。而 Chien^[26]等通过研究体温与心肌梗死面积的关系,指出血液温度每升高 1 °C,心肌梗死面积会增加 10%,证实了心脏温度是心肌梗死面积的一个独立预测因素。Post 等^[27]和 Nishimura 等^[28]在猪和狗的心脏的研究中发现,低温降低心率及机体耗氧量,而心输出量却并未改变,进一步证实了降低温度更够增强心肌收缩力。

综上,温度变化影响急性分离的大鼠心室肌细胞的收缩舒张功能,随着温度从 25 °C 逐渐升高至 37 °C,急性分离大鼠的心室肌细胞收缩幅度出现先增强后减弱的情况。无论逐步升温,还是固定恒温孵育,都显示急性分离大鼠的心室肌细胞在 30 °C 左右收缩幅度最大最稳定。

参考文献

- [1] 赵丽姣,王雪.心肺复苏辅助目标温度管理对心脏性猝死患者复苏效果及不良事件的影响[J].医学理论与实践,2023,36(4):667-669.
- [2] 杨文典,刘青,刘金强,等.亚低温治疗心脏骤停的 Meta 分析[J].中国老年学杂志,2017,37(17):4252-4254.
- [3] 师维,陆宗庆,崔旋旋,等.2022 年 ERC-ESICM 成人心脏骤停后温度控制临床实践指南解读[J].临床急诊杂志,2022,23(6):371-377.
- [4] 鲁靖,刘励军,朱建良.国内外心脏骤停亚低温治疗开展现状分析[J].上海医学,2014,37(4):354-356.
- [5] 牛小豆,李子健,张永珍.性别对成年小鼠心肌细胞收缩力的影响[J].中国心血管杂志,2018,23(2):152-155.
- [6] Bazan C, Barba DT, Hawkins T, et al. Contractility assessment in

- enzymatically isolated cardiomyocytes [J]. *Biophysical Reviews*, 2012, 4(3): 231 – 243.
- [7] Gaitas A, Malhotra R, Li T, *et al.* A device for rapid and quantitative measurement of cardiac myocyte contractility [J]. *The Review of Scientific Instruments*, 2015, 86(3): 034302.
- [8] Louch WE, Sheehan KA, Wolska BM. Methods in cardiomyocyte isolation, culture, and gene transfer [J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2011, 51(3): 288 – 298.
- [9] 石晓路, 柳絮, 郭会彩, 等. 大鼠心肌细胞分离方法的改进 [J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(5): 687 – 690.
- [10] Brandt PW, Hibberd MG. Proceedings: effect of temperature on the pCa-tension relation of skinned ventricular muscle of the cat [J]. *The Journal of Physiology*, 1976, 258(2): 76P – 77P.
- [11] Stephenson DG, Williams DA. Temperature-dependent calcium sensitivity changes in skinned muscle fibres of rat and toad [J]. *The Journal of Physiology*, 1985, 360(1): 1 – 12.
- [12] Kanaya N, Gable B, Wickley PJ, *et al.* Experimental conditions are important determinants of cardiac inotropic effects of propofol [J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(5): 1026 – 1034.
- [13] 姚素梅, 王强. 温度对培养心肌细胞力学特性的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2007, 24(1): 85 – 86.
- [14] 许文峰, 张浩, 孙文文, 等. 心脏骤停后低温治疗的研究进展 [J]. *山东医药*, 2017, 57(1): 102 – 105.
- [15] Katz AM. 心力衰竭 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [16] Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling [J]. *Nature*, 2002, 415(6868): 198 – 205.
- [17] Bouchard RA, Clark RB, Giles WR. Effects of action potential duration on excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes. Action potential voltage-clamp measurements [J]. *Circulation Research*, 1995, 76(5): 790 – 801.
- [18] Shutt RH, Howlett SE. Hypothermia increases the gain of excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocytes [J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2008, 295(3): C692 – C700.
- [19] Mackiewicz U, Lewartowski B. Temperature dependent contribution of Ca^{2+} transporters to relaxation in cardiac myocytes; important role of sarcolemmal Ca^{2+} - ATPase [J]. *Journal of Physiology and Pharmacology: an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2006, 57(1): 3 – 15.
- [20] Jacobshagen C, Pelster T, Pax A, *et al.* Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium [J]. *Clinical Research in Cardiology*, 2010, 99(5): 267 – 276.
- [21] 周红义, 韩重阳, 王晓良. 温度和胞内钠、ATP 及酸碱度对心室肌细胞钠钙交换电流的调节 [J]. *生理学报*, 2006, 58(2): 136 – 140.
- [22] Groban L, Zapata-Sudo G, Lin M, *et al.* Effects of moderate and deep hypothermia on Ca^{2+} signaling in rat ventricular myocytes [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 2002, 12(2–3): 101 – 110.
- [23] Harrison SM, Bers DM. Temperature dependence of myofilament Ca^{2+} sensitivity of rat, guinea pig, and frog ventricular muscle [J]. *The American Journal of Physiology*, 1990, 258(2 Pt 1): C274 – C281.
- [24] 李群星, 尹德录. 急性心肌梗死低温治疗研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2): 264 – 267.
- [25] 花伟龙, 张磊, 李嵩, 等. 治疗性低温用于急性缺血性脑卒中的研究进展 [J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42(2): 171 – 176.
- [26] Chien GL, Wolff RA, Davis RF, *et al.* “Normothermic range” temperature affects myocardial infarct size [J]. *Cardiovascular Research*, 1994, 28(7): 1014 – 1017.
- [27] Post H, Schmitto JD, Steendijk P, *et al.* Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction [J]. *Acta Physiologica*, 2010, 199(1): 43 – 52.
- [28] Nishimura Y, Naito Y, Nishioka T, *et al.* The effects of cardiac cooling under surface-induced hypothermia on the cardiac function in the in situ heart [J]. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2005, 4(2): 101 – 105.

(收稿日期: 2023-07-21

修回日期: 2023-08-12)