

纳洛酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响

高致炳 王 云 顾继伟 冯 东 刘 超 袁亚伟

摘 要 **目的** 观察纳洛酮(naloxone, NAL)对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响,并探讨其机制。**方法** 36只雄性SD大鼠随机分为空白对照组(Con组)、缺血再灌注组(I/R组)、缺血预处理组(IPC组)和纳洛酮预处理组(Nal + I/R组),观察各组在缺血再灌注后的血流动力学变化、心肌梗死面积和心律失常发生情况,光镜下观察各组心肌超微结构的改变,用TUNEL检测法检测各组细胞凋亡情况。**结果** 与IR组相比,IPC组和Nal + I/R组均能明显改善缺血再灌注后心功能($P < 0.05$),减少心肌梗死面积($P < 0.01$)及心律失常的发生($P < 0.01$),保护心肌超微结构,减少凋亡指数($P < 0.01$)。**结论** 纳洛酮对在体大鼠心肌缺血再灌注损伤心脏有保护作用,该研究拓宽了纳洛酮的临床用途,为防治缺血性心脏病提供了理论依据。

关键词 纳洛酮 缺血再灌注损伤 大鼠

Effects of Naloxone on Myocardial Ischemia – reperfusion Injury in Rats. Gao Zhibing, Wang Yun, Gu Jiwei, et al. Ningxia Medical University, Affiliated Hospital of Ningxia Medical University, Ningxia 750004, China

Abstract Objective To observe the effect of naloxone(Naloxone, NAL) on myocardial ischemia – reperfusion injury in rats, and to explore its mechanism. **Methods** 36 male SD rats were randomly divided into blank control group (Con group), ischemia – reperfusion group (I/R group), ischemic preconditioning group (IPC group) and naloxone pretreatment group (Nal + I/R group). Changes of cardiac function, myocardial infarct size and occurrence of arrhythmias after ischemia – reperfusion in each group were observed. Changes of myocardium under light microscope ultrastructural in each group were also observed. Apoptosis situation in each group was detected by TUNEL assay. **Results** Compared with the IR group, IPC group and Nal + I/R group showed significantly improvement in cardiac function after ischemia – reperfusion ($P < 0.05$), reduce in myocardial infarct size ($P < 0.01$), and arrhythmia ($P < 0.01$), protection effect on myocardial ultrastructure, and reduce in apoptosis index ($P < 0.01$). **Conclusion** Naloxone had protective effect on myocardial ischemia – reperfusion injury in vivo in rat heart. The study broadened the clinical use of naloxone and provided a theoretical basis for the prevention and treatment of ischemic heart disease.

Key words Naloxone; Ischemia – reperfusion injury; Rat

纳洛酮(naloxone, NAL)为羟二氢吗啡酮的衍生物,是一种阿片受体拮抗剂^[1]。自1982年Fagbe-mi^[2]首次报道纳洛酮对缺血再灌注心肌有防治作用后,纳洛酮预处理心肌保护逐渐成为广大医学工作者重视和研究的热点。然而纳洛酮对缺血再灌注损伤的作用和机制目前并不清楚,国内外文献也鲜见报道。本实验通过建立在体大鼠心肌缺血再灌注模型,观察纳洛酮对大鼠心肌缺血再灌注的影响,并探讨其机制,为纳洛酮的临床用途提供理论依据。

材料与方法

1. 实验材料:(1)实验动物:清洁级健康雄性 Sprague – Dawley 大鼠 36 只,体重 250 ~ 350g,由宁夏医科大学实验动物

中心提供。(2)主要试剂:戊巴比妥钠(上海医药集团化学试剂有限公司),伊文蓝(Evens blue)和氯化三苯基四氮唑(TTC AMERSCO 公司美国),盐酸纳洛酮(Naloxone 批号 200509231,北京四环医药科技股份有限公司),细胞凋亡原位检测试剂盒(TUNEL ROCHE 公司美国),DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物工程公司)。(3)主要仪器:小动物呼吸机(ALC – V8 型,上海奥尔科特有限公司),BL – 420F 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司),石蜡切片机、自动脱水机、PHY – III 病理组织漂烘仪、Nikon 数码相机等。

2. 实验方法:(1)动物模型制备:①心肌缺血再灌注动物模型:所有实验大鼠术前均禁食 12h,可自由饮水。5% 戊巴比妥钠(40mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,背位固定,行气管插管并连接到微型动物呼吸机,呼吸频率 60 ~ 70 次/分,潮气量 1.5 ~ 2ml/100g。常规记录肢体 II 导联心电图,分离左侧颈静脉及右侧颈动脉,经左侧颈静脉插管,建立给药途径;经颈动脉行左心室插管,记录大鼠心率(HR)、左心室内压峰值(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)及左心室收缩及舒张最大压力变化速率($\pm dp/dt_{max}$),股动脉平均动脉压(MAP),以

作者单位:750004 银川,宁夏医科大学(高致炳、冯东、刘超、袁亚伟);宁夏医科大学附属医院心脏中心外科病区(王云、顾继伟)

上压力信号均输入多道生理记录仪进行同步连续记录。而后于大鼠胸骨左缘第 4~5 肋间开胸,暴露心脏,剪开心包膜,在冠状动脉左前降支(LAD)距左心耳下缘约 2mm 处穿线(6-0 丝线),再用直径约 0.12cm 细塑料管穿过结扎线,以备结扎,操作完毕经颈静脉予肝素 200U/kg 抗凝,稳定 15min 后,备实验用。心肌缺血时用套管扎紧结扎线,再灌注时只需将结扎线松开即可。采用电灯泡保持大鼠体温 37℃。成功标志为:心电图 ST 段明显抬高和结扎线以下心肌组织颜色由正常变苍白再变暗为心肌缺血;②缺血预处理动物模型:采取结扎左冠状动脉前给予 3 次 5min 缺血、5min 再灌注的方法,制作缺血预处理模型;③纳洛酮预处理动物模型:采取结扎左冠状动脉前颈静脉给予纳洛酮 3mg/kg 的方法,制作纳洛酮预处理心肌缺血再灌注模型。(2)实验分组:随机分为 4 组(每组 9 只):①空白对照组(con 组)模型制作完毕不做任何处理;②缺血再灌注组(I/R 组)结扎左冠状动脉前降支 30min,再灌注 90min;③缺血预处理组(IPC 组)结扎左冠状动脉前降支 5min,再灌注 5min,重复 3 次后同 I/R 组;④纳洛酮预处理组(Nal + I/R 组)纳洛酮在结扎前 5min 于颈静脉按 3mg/kg 静脉注射,后同 I/R 组。

3. 观察指标:(1)血流动力学测定:用 BL-420F 生物机能实验系统记录缺血前(基础值)、缺血 10min、30min、再灌注 30min、60min、90min 时的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、左心室内压峰值(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)及左心室收缩及舒张最大压力变化速率($\pm dp/dt_{max}$)。(2)心肌梗死(MI)面积测定:每组随机选取 6 只大鼠,以 Even's blue-TTC 法检测心肌梗死范围,于心肌缺血再灌注末,再次结扎左冠状动脉前降支,5% Even's blue 1ml 注入左心耳,以区分心肌梗死区(不染色)和非心肌梗死区,取出心脏后切成 5~6 片约 2mm 厚的心肌片,置 2ml 1% TTC 磷酸缓冲溶液中(pH7.4),在 37℃温孵 20min 染色,后置 10% 的甲醛中固定,缺血危险区(AAR)为红色,梗死区(IS)为白色。每张心肌切片数码照相,用图像分析软件 Image-Pro Plus 6.0 测定缺血区和梗死区面积^[3],心肌梗死的严重程度以 IS/AAR 表示。(3)心律失常的测定:体表心电图 II 导联全程记录。记录室性期前收缩次数(VE)、室性心动过速时间(VTt)、心室颤动时间(VFt)和其他心律失常的发生情况,用心律失常评分量化心律失常的严重程度,根据 Lambeth 规则进行心律失常分析,参考 Cur-

tis 等^[4]的评分标准:①0 分:无室性心律失常;②1 分:偶发室性期前收缩;③2 分:频发室性期前收缩;④3 分:偶发性室性心动过速;⑤4 分:频发性室性心动过速或偶发性室颤;⑥5 分:频发性室颤或死亡。记录再灌注后 30min 的心律失常发生情况,评分分值越高,表明发生室性心律失常的概率越大。(4)光镜下观察心肌超微结构的改变:标本制备:实验结束时(再灌注末),迅速摘出心脏,取左前壁心尖上方 5mm 处的心肌组织 1mm³,立即投入预冷的 2.5% 戊二醛固定,经脱水,透明,HE 常规染色。光镜观察超微结构的变化。其余心肌组织用来测定凋亡细胞。(5)凋亡细胞测定:采用末端脱氧核苷酸移换酶(terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT)介导的 dUTP-生物素平移末端标记技术-TUNEL(TdT-mediated dUTP nick end labeling)。凋亡计数方法^[5]:每个标本做 3 张切片,每张切片随机取 5 个高倍镜($\times 40$)视野,计数凋亡心肌细胞数和心肌细胞总数,两者比值 $\times 100\%$ 即为凋亡指数(apoptosis index, AI)。

4. 统计学处理:采用 SPSS11.5 统计软件进行分析,数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各时间点比较用两因素多水平重复测量的方差分析,多组间比较用单因素方差分析。

结 果

1. 血流动力学测定:HR、MAP 在各组间各时间点差异无统计学意义,说明时间和处理因素对 HR、MAP 的影响无显著差异;I/R 组、IPC 组及 Nal + I/R 组在各时间点 LVSP、LVEDP 及 $\pm dp/dt_{max}$ 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明不同时间点对 LVSP、LVEDP 及 $\pm dp/dt_{max}$ 的影响有显著差异;I/R 组、IPC 组及 Nal + I/R 组与 Con 组比较 LVSP、LVEDP 及 $\pm dp/dt_{max}$ 于缺血前差异无统计学意义,于再灌注后各时间点差异有统计学意义($P < 0.05$);IPC 组、Nal + I/R 组与 I/R 组比较, LVSP、LVEDP 及 $\pm dp/dt_{max}$ 在缺血再灌注后各时间点的心功能恢复情况明显优于 I/R 组($P < 0.05$),但 IPC 组与 Nal + I/R 组组间相比差异无统计学意义(表 1、表 2、表 3)。

表 1 各组血流动力学 HR、MAP 情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别		缺血前 10min	缺血后 10min	缺血后 30min	再灌注后 30min	再灌注后 60min	再灌注后 90min
HR(次/分)	Con 组	377.83 $\pm$ 8.52	397.00 $\pm$ 49.22	397.00 $\pm$ 47.71	397.00 $\pm$ 45.19	398.17 $\pm$ 43.13	391.33 $\pm$ 40.59
	I/R 组	387.83 $\pm$ 23.86	292.67 $\pm$ 67.78	359.50 $\pm$ 15.22	397.17 $\pm$ 25.62	370.67 $\pm$ 53.68	374.33 $\pm$ 57.35
	IPC 组	408.16 $\pm$ 49.65	417.50 $\pm$ 48.27	411.17 $\pm$ 39.43	411.67 $\pm$ 46.08	412.67 $\pm$ 58.20	393.83 $\pm$ 48.64
	Nal + I/R 组	380.33 $\pm$ 36.32	379.17 $\pm$ 62.82	368.83 $\pm$ 49.27	406.50 $\pm$ 18.10	391.33 $\pm$ 29.46	355.83 $\pm$ 78.46
MAP(kPa)	Con 组	0.83 $\pm$ 0.59	0.93 $\pm$ 0.65	0.85 $\pm$ 0.63	0.98 $\pm$ 0.66	0.86 $\pm$ 0.66	0.90 $\pm$ 0.66
	I/R 组	1.18 $\pm$ 0.12	1.20 $\pm$ 0.14	1.24 $\pm$ 0.09	1.23 $\pm$ 0.14	1.15 $\pm$ 0	1.15 $\pm$ 0.10
	IPC 组	1.37 $\pm$ 0.55	1.34 $\pm$ 0.32	1.35 $\pm$ 0.41	1.43 $\pm$ 0.46	1.48 $\pm$ 0.45	1.45 $\pm$ 0.30
	Nal + I/R 组	1.30 $\pm$ 0.48	1.33 $\pm$ 0.30	1.22 $\pm$ 0.08	1.30 $\pm$ 0.48	1.27 $\pm$ 0.22	1.38 $\pm$ 0.24

表 2 各组血流动力学 LVSP、LVEDP 情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别		缺血前 10min	缺血后 10min	缺血后 30min	再灌注后 30min	再灌注后 60min	再灌注后 90min
LVSP (mmHg)	Con 组	129.49 ± 21.88	120.30 ± 13.92	124.92 ± 12.32 ^a	124.73 ± 10.78 ^b	131.76 ± 15.19 ^b	127.87 ± 11.82 ^b
	I/R 组	119.84 ± 25.32 ^d	112.64 ± 16.68 ^d	99.85 ± 10.82 ^d	98.05 ± 2.33 ^d	93.29 ± 5.62 ^d	88.85 ± 8.32 ^d
	IPC 组	117.17 ± 10.80 ^d	120.86 ± 22.30 ^d	110.92 ± 9.69 ^d	113.49 ± 13.11 ^{ad}	108.05 ± 9.39 ^{acd}	102.30 ± 9.87 ^{acd}
	Nal + I/R 组	133.44 ± 14.97 ^d	110.93 ± 14.16 ^d	109.10 ± 16.07 ^d	115.72 ± 17.14 ^{ad}	108.25 ± 14.60 ^{acd}	101.99 ± 6.60 ^{acd}
LVEDP (mmHg)	Con 组	5.78 ± 2.80	6.20 ± 2.87	5.12 ± 2.15	3.79 ± 2.21 ^b	3.99 ± 1.34 ^b	4.80 ± 1.75 ^b
	I/R 组	3.64 ± 2.42 ^d	5.86 ± 5.17 ^d	6.27 ± 2.04 ^d	11.32 ± 5.57 ^d	11.50 ± 2.57 ^d	14.75 ± 3.99 ^d
	IPC 组	4.44 ± 2.80 ^d	4.91 ± 3.39 ^d	5.83 ± 2.50 ^d	6.24 ± 2.56 ^{ad}	6.85 ± 4.30 ^{ad}	6.19 ± 4.35 ^{bd}
	Nal + I/R 组	5.22 ± 2.08 ^d	6.51 ± 2.10 ^d	7.25 ± 2.40 ^d	6.39 ± 2.56 ^{ad}	7.51 ± 3.23 ^{ad}	6.80 ± 4.44 ^{bd}

与 I/R 组相比^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 con 组相比^c $P < 0.05$;各时间点比较^d $P < 0.05$

表 3 各组血流动力学 $\pm dp/dtmax$ 情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别		缺血前 10min	缺血后 10min	缺血后 30min	再灌注后 30min	再灌注后 60min	再灌注后 90min
$\pm dp/dtmax$ (mmHg)	Con 组	4182.97 ± 861.96	4072.09 ± 576.46	4329.26 ± 526.04 ^a	4294.76 ± 527.97 ^b	4341.56 ± 659.56 ^b	4233.96 ± 535.81 ^b
		-3898.45 ± 589.64	-3783.01 ± 589.64	-3942.93 ± 337.30 ^b	-4002.34 ± 178.14 ^b	-3988.01 ± 393.04 ^b	-3850.28 ± 316.77 ^b
	I/R 组	4227.76 ± 903.58 ^d	3870.45 ± 758.50 ^d	3586.91 ± 621.44 ^d	3230.94 ± 759.03 ^d	2903.21 ± 581.96 ^d	2542.91 ± 1075.09 ^d
		-3525.36 ± 770.03 ^d	-2761.64 ± 496.51 ^d	-2545.69 ± 433.51 ^d	-2367.40 ± 529.30 ^d	-2200.67 ± 522.26 ^d	-2011.32 ± 468.87 ^d
	IPC 组	4584.04 ± 625.56 ^d	4216.81 ± 673.68 ^d	4017.95 ± 635.93 ^d	4084.35 ± 616.62 ^{ad}	3811.60 ± 579.49 ^{ad}	3466.47 ± 537.29 ^{ad}
		-3080.64 ± 183.43 ^d	-2904.67 ± 315.09 ^d	-2714.52 ± 273.03 ^d	-2980.18 ± 387.38 ^{acd}	-2842.65 ± 462.75 ^{acd}	-2599.26 ± 468.30 ^{acd}
	Nal + I/R 组	4382.40 ± 763.01 ^d	4049.42 ± 822.34 ^d	4080.20 ± 649.12 ^d	4105.04 ± 512.16 ^{ad}	3851.39 ± 475.71 ^{bd}	3821.15 ± 787.60 ^{bd}
		-3794.45 ± 600.63 ^d	-3369.98 ± 905.80 ^d	-3133.70 ± 334.09 ^{bd}	-3473.71 ± 596.50 ^{bd}	-2976.50 ± 593.48 ^{acd}	-2745.63 ± 553.60 ^{acd}

与 I/R 组相比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与 Con 组相比,^c $P < 0.05$;各时间点比较,^d $P < 0.05$

2. 心肌梗死面积测定:Con 组未见心肌梗死区;IPC 组、Nal + I/R 组 IS/AAR 明显低于 I/R 组($P < 0.01$),说明两组都能显著减少心肌梗死面积;IPC 组与 Nal + I/R 组比较差异无统计学意义(表 4)。

表 4 各组心肌梗死面积比较($\bar{x} \pm s$, 面积%)

组别($n = 6$)	IS/AAR
IR 组	49.87 ± 8.84
IPC 组	25.67 ± 5.42 ^a
Nal + I/R 组	23.77 ± 5.08 ^a

与 I/R 组相比,^a $P < 0.01$

3. 心律失常的测定:Con 组偶见 VE;I/R 组心律失常发生时间明显长于 IPC 组和 Nal + I/R 组,心律失常评分明显高于 IPC 组和 Nal + I/R 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)提示 IPC 组和 Nal + I/R 组能够减少心律失常的发生;IPC 组和 Nal + I/R 组比较差异无统计学意义(表 5)。

4. 光镜下观察心肌超微结构的改变:结果显示,与 IR 组相比 IPC 组和 Nal + I/R 组可以明显减轻心肌组织的变性坏死程度,减轻肌纤维、细胞和间质的肿胀程度,有效的保护心肌结构(图 1A、B、C、D)。

表 5 各组心律失常发生情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别($n = 9$)	VE(次)	VTt(s)	VFt(s)	心律失常评分(分)
IR 组	65.43 ± 57.48	79.11 ± 35.28	26.74 ± 19.57	3.79 ± 0.64
IPC 组	13.97 ± 11.05 ^a	2.67 ± 1.35 ^a	0 ^a	1.02 ± 0.76 ^a
Nal + I/R 组	14.37 ± 11.89 ^a	2.43 ± 1.23 ^a	0 ^a	1.15 ± 0.84 ^a

与 IR 组比较,^a $P < 0.01$

5. 凋亡细胞测定:镜下见凋亡细胞阳性表现为细胞核呈棕色颗粒。Con 组心肌细胞边界清楚,排列整齐,心肌横纹清晰,细胞核蓝染;I/R 组心肌组织呈区域性变性坏死,病变区肌纤维排列紊乱,肌丝断裂溶解,胞质淡染,黄染的阳性细胞核有固缩或溶解,部分

心肌纤维断裂;IPC 组、Nal + I/R 组与 IR 组比较,心肌纤维排列尚整齐,部分肌丝断裂溶解,肌纤维轻度肿胀,少数阳性细胞核固缩及间质肿胀;与 IR 组比较,IPC 组、Nal + I/R 组阳性细胞明显减少(表 6,图 2A、B、C、D)。

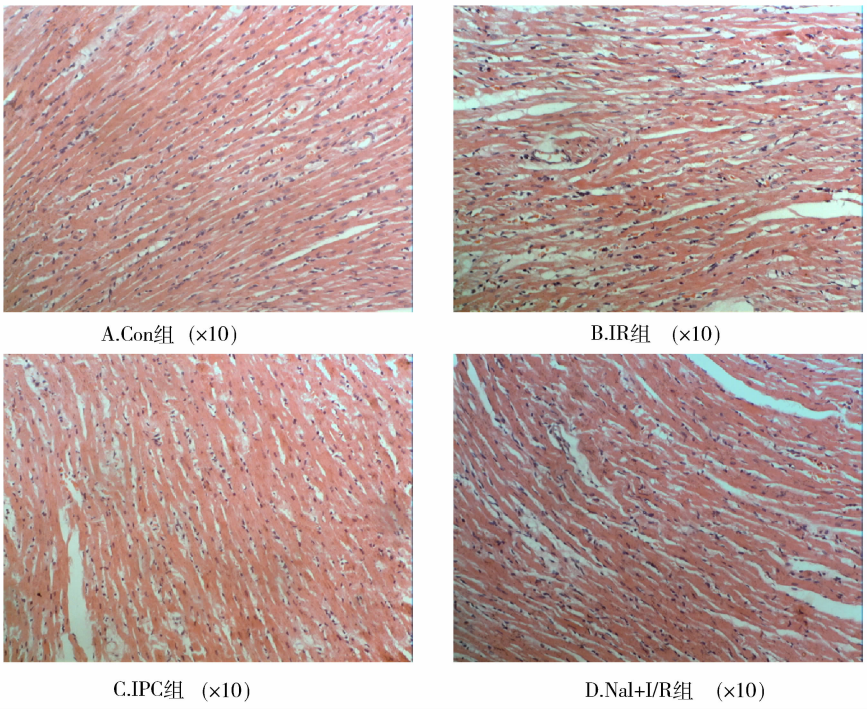


图 1 光镜下各组心肌超微结构的变化

表 6 各组细胞凋亡情况比较[$\bar{x} \pm s; n(\%)$]

组别 (n = 15)	AI
Con 组	3.56 ± 0.55
IR 组	30.87 ± 9.84 ^b
IPC 组	8.67 ± 2.42 ^{ab}
Nal + I/R 组	8.55 ± 2.08 ^{ab}

与 IR 组比较, ^a $P < 0.01$; 与 Con 组比较, ^b $P < 0.01$

讨 论

心肌缺血再灌注损伤主要包括 4 个方面的病理改变^[5]:再灌注性心律失常(主要为室性心动过速及心室颤动)、心肌收缩、舒张功能障碍、心肌细胞凋亡以及冠状微循环障碍。心功能是反映心肌缺血再灌注损伤严重程度的指标,随心肌缺血面积和严重程度的

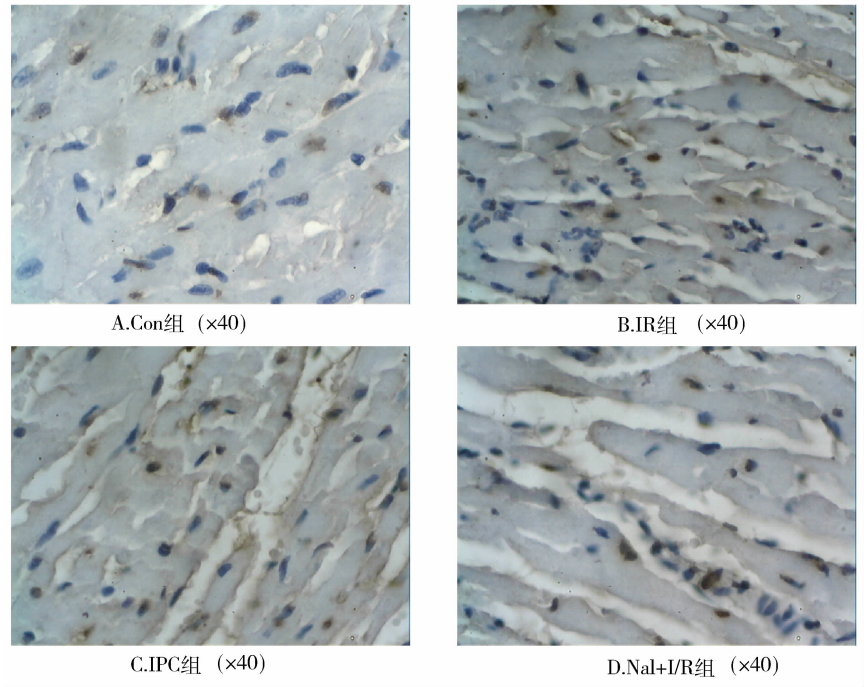


图 2 光镜下各组细胞凋亡情况

加大,心肌的有效收缩单位减少,心功能会逐渐恶化。以左心室收缩峰压(LVSP)和左心室内压最大上升速率($+dp/dt_{max}$)作为反应心脏收缩功能指标;以左心室舒张末压(LVEDP)和左心室内压最大下降速率($-dp/dt_{max}$)作为反映心脏舒张功能指标。本实验研究发现,心肌缺血再灌注后,LVSP和 $+dp/dt_{max}$ 均降低、LVEDP升高、 $+dp/dt_{max}$ 降低,可见心脏收缩和舒张功能均下降,与牟崇明等^[6]的结论一致。而IPC组及Nal+I/R组能明显升高再灌注后大鼠的LVSP和 $\pm dp/dt_{max}$,降低再灌注后大鼠的LVEDP,从而改善缺血再灌注后心肌收缩舒张功能,进一步证实了Mayer Sagy等^[7]报道。其机制可能为,纳洛酮作为阿片受体拮抗剂可通过解除患者血液中升高的 β -内啡肽对儿茶酚胺和前列腺素的心血管抑制效应,兴奋心脏 β_1 受体,增强冠状动脉血流灌注,使心肌收缩力增加^[8],并通过影响下丘脑的心血管中枢 μ -受体,改善再灌注后的心肌顿抑,逆转了 β -内啡肽所引起的血流动力学障碍^[9]。

心肌梗死面积计算结果及心律失常的评分结果表明,经IPC和Nal处理后的大鼠心肌梗死面积显著减少,心律失常的发生率明显降低,持续时间明显缩短,可见两者均能显著改善心肌缺血再灌注后各种不利因素对心肌的损伤作用,其机制可能为纳洛酮能限制缺血后再灌注心肌释放去甲肾上腺素,同时降低心肌cAMP和 Ca^{2+} 含量^[10],避免细胞内 Ca^{2+} 超负荷而造成的损害。还可通过抑制中性粒细胞释放超氧阴(O_2^-)离子,阻止脂质过氧化作用,稳定脂质膜层,提高线粒体的呼吸氧耗量、降低缺血再灌注线粒体游离脂肪酸的含量^[11],减少缺血再灌注后心肌梗死面积,降低心律失常的发生率及持续时间。

本实验通过光镜下观察心肌结构及细胞凋亡情况发现,与IPC处理一样,Nal同样可以显著减轻心肌组织的变性坏死程度,减轻肌纤维、细胞和间质的肿胀程度,减少细胞凋亡,有效地保护缺血再灌注后的心肌组织。这和纳洛酮特异性地与 Na^+ 结合位点结合抑制心肌细胞膜上的 Na^+/Ca^{2+} 交换^[12],从而抑制钙离子的细胞内向电流^[13],降低再灌注后心肌组织内钙的含量^[14],通过抑制相应细胞因子的分泌,降低心肌缺血再灌注损伤所触发的炎症反应,通过抑制线粒体电位的下降,保护线粒体的结构和功能,从而抑制了心肌细胞凋亡的作用密不可分^[15]。

综上所述,纳洛酮能明显改善左心室心肌收缩舒

张功能,显著减少心肌梗死面积,降低心律失常的发生,减少心肌细胞凋亡,有效地保护了缺血再灌注后心肌组织,其效果与缺血预处理效果一致。关于纳洛酮在保护心肌中的作用机制目前尚未完全清楚,仍然需要进一步的研究。

参考文献

- Liao AL, Chen W Y, Raung AL, *et al.* Neuroprotection of naloxone against ischemic injury in rat: role of mu receptor antagonism. *Neurosci Lett*, 2003, 345(3):169-172
- Valtchanova - Matchouganska A, Gondwe M, Nadar A. The role of C-reactive protein in ischemia/reperfusion injury and preconditioning in a rat model of myocardial infarction. *Life Sci*, 2004, 75:901-910
- Curtis MJ, Walker MJ. Quantification of arrhythmias using scoring systems: an examination of seven scores in an in vivo model of regional myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res*, 1988, 22(9):656-665
- Weber TP, Ranfhae C, Grobe Hartlage MA, *et al.* Naloxone prevents increased atrial regional myocardial ischaemia and stunning in awake dogs. *Brit J Anaesth*, 2003, 88(1):87
- 李馨. 冠状微循环障碍与心肌再灌注损伤[J]. 国外医学(心血管疾病分册), 1998, 25(5):262-265
- 牟崇明, 陈玉培. Bay k8644对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能的影响[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(10):1224-1227
- Mayer Sagy, *et al.* Nonopiate effect of naloxone on cardiac muscle contractility. *J Cardio Pharmacol*, 1987, 9:682-685
- Lishmanov Iur B, Maslov LN, Tam SV, *et al.* Opioid system and cardiac resistance to ischemic and reperfusion injuries [J]. *Russ Fiziol Zh Im Sechenova*, 2000, 86(2):164-173
- Weber TP, Stypmann J, Meibner M, *et al.* Naloxone improves functional recovery of myocardial stunning in conscious dogs through its action on the central nervous system[J]. *Br J Anaesth*, 2001, 86:545-549
- 徐美英, 马宇, 王学敏, 等. 缺血再灌注损伤对兔心肌线粒体钙稳态的影响. 第二军医大学学报, 2002, 23(2):186-188
- 吴悦维, 刘桥义, 杨天德. 纳洛酮对兔缺血再灌注心肌线粒体氧耗量和游离脂肪酸含量的影响. 重庆医学, 2003, 32(8):977
- Khananshili D, Same Y. The effect of opiate agonists and antagonists on $Na^+ - Ca^{2+}$ exchange in cardiac sarcolemma vesicles[J]. *Life Sci*, 1992, 51(4):275
- Hung CF, Wu MH, Tsai CH, *et al.* Electrophysiological mechanisms for the antiarrhythmic activities of naloxone on cardiac tissues[J]. *Life Sci*, 1998, 63(14):1205
- Lu NP, Wu JM. Protective effect of naloxone on isolated rat's heart during ischemia and reperfusion [J]. *Zhongguo Yaolixue Tongbao*, 1993, 9(6):446
- Yaoita H, Oqawa K, Maehara K, *et al.* Apoptosis in relevant clinical situations contribution of apoptosis in myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 2000, 45(3):630-641

(收稿:2009-11-01)

(修回:2009-12-01)