

急性低血糖增加大鼠室性心律失常发生风险的研究

王光宇 叶婷婷 张庆勇

摘要 目的 探讨糖尿病大鼠发生急性低血糖时,室性心律失常发生的风险及其机制。**方法** 用链脲佐菌素(STZ)腹腔注射方法制备糖尿病大鼠(DM)模型,将造模成功的大鼠(随机血糖 $>19.4\text{mmol/L}$)饲养 4 周后随机分为糖尿病高血糖组(DM 组, $n=9$)和糖尿病低血糖组(DMHY 组, $n=9$),同时将同一批次正常大鼠随机分为正常血糖组(N 组, $n=9$),正常大鼠低血糖组(NHY 组, $n=9$)。DMHY 组和 NHY 组分别给予腹腔注射 8U/kg 剂量的胰岛素。DM 组和 N 组则给予同体积生理盐水腹腔注射。当血糖 $<3.0\text{mmol/L}$ 时,开胸给予在体电生理刺激。**结果** 与 N 组相比,DM 组血糖水平明显升高,体重明显降低,心肌重量也明显减少,室性心律失常的诱发率也明显增加。糖尿病 4 周后与 N 组相比,DM 组 QTc 间期延长,但差异无统计学意义($P>0.05$);同时诱发的室性快速心律失常(IVT)发生率增高,心室颤动阈值明显降低(9.25 ± 0.56 vs 5.56 ± 1.45 , P 均 <0.05)。与 N 组相比,NHY 组 K^+ 、肾上腺素及去甲肾上腺素水平差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 糖尿病大鼠本身室性心律失常发生率明显比正常大鼠高;当发生急性低血糖时,室性心律失常的发生率明显增加,急性低血糖时降低了心室颤动阈值从而促进室性心律失常的发生,血钾降低、肾上腺素及去甲肾上腺素的升高也参与了心律失常的发生。

关键词 低血糖 糖尿病 心律失常 心室颤动阈值

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.029

Study of Acute Hypoglycemia Increases the Risk of Ventricular Arrhythmias in Rat. Wang Guangyu, Ye Tingting, Zhang Qingyong. The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Abstract Objective To investigate the effect of acute hypoglycemia in diabetic rats on ventricular arrhythmias, and the potential mechanisms of ventricular arrhythmias. **Methods** Diabetic rats were induced by a single intraperitoneal injection streptozotocin(STZ), the successful model of rats (random blood glucose $>19.4\text{mmol/L}$) after feeding four weeks were randomly divided into diabetic hyperglycemia group(DM group, $n=9$), diabetic hypoglycemia group (DMHY group, $n=9$). While the same batch of normal rats were randomly divided into normal group (N group, $n=9$), normal hypoglycemia group (NHY group, $n=9$). DMHY group and NHY group were given intraperitoneal injection 8U/kg dose of insulin. DM and N group were given the same volume of saline. When blood glucose $<3.0\text{mmol/L}$, the thorax was opened and programmed electrophysiological stimulation (PES) - induced arrhythmias. **Results** Compared with the N group, blood glucose levels was significantly increased, while body weight and myocardial weight were significantly reduced in the DM group. Although QTc interval was prolonged in DM group, no significant difference between DM group and N group($P>0.05$); the incidence of ventricular arrhythmias was significantly increased and ventricular fibrillation threshold was greatly decreased(9.25 ± 0.56 vs 5.56 ± 1.45 , $P<0.05$) in the DM group. With regard to K^+ , E and NE levels, there is a significant difference between N group and NHY group ($P<0.05$). **Conclusion** The incidence of ventricular arrhythmia in diabetic rats was significantly higher than in normal rats. Under acute hypoglycemia conditions, the incidence of ventricular arrhythmias was increased significantly and ventricular fibrillation threshold was significantly reduced, thereby contribute to ventricular arrhythmias. In addition, blood potassium decreased, epinephrine and norepinephrine increased were also involved in arrhythmias.

Key words Hypoglycemia; Diabetic; Arrhythmia; Ventricular fibrillation threshold

据估计,到 2030 年全球糖尿病患者将达到 4.39 亿^[1]。严格控制血糖是糖尿病患者共同目标。但是有研究表明,与传统的降糖疗法相比,严格控制血糖增加了严重低血糖的发生率。众所周知,高血糖对人

体有害,然而,低血糖的危害却鲜为人知。在糖尿病患者中,胰岛素引起的低血糖致患者死亡比例高达 10%^[2]。胰岛素使用过量导致的死亡和睡眠死亡综合征密切相关^[3]。最近有研究指出,低血糖引起的恶性心律失常病死率增加了 77%^[4]。多项研究表明,低血糖能刺激自主神经系统导致儿茶酚胺大量释放,可引起心电变化,包括 ST 段改变、QT 间期延长及

心脏复极延迟,增加各种心律失常风险,出现异位心律、窦性心动过缓(可进展为心脏停搏)、心房颤动、室性心动过速等^[5]。但低血糖引起心律失常的具体机制未完全阐明。国外研究者已分别用胰岛素诱导低血糖钳夹试验技术或动态血糖监测系统联合动态心电图技术观察了1型糖尿病低血糖发作时心律失常发生情况、QT间期变化等。但国内类似研究较少。所以本研究旨在探讨急性低血糖易于发生心律失常的机制。

材料与方法

1. 实验动物:健康的 SPF 级 Sprague - Dawley (SD) 雄性大鼠(上海西普尔 - 必凯实验动物有限公司提供),平均体重 300g。大鼠的饲养条件相同,动物分笼饲养,保持室内相对湿度 60% ± 5%,温度 23 ~ 25℃,室内 12h 明暗自动切换,饲养标准大鼠饲料,自由摄食,自由饮水。

2. 实验器材及药品:微型动物呼吸机(ALC - V8)(上海奥尔特科特生物科技有限公司),GE Pruka Mac - Lab 2000 心电生理工作站(美国 GE 医疗设备公司),DF - 5A 型电生理刺激仪改良型(苏州东方电子仪器厂),心室电极(自制),18G 腰麻穿刺针(上海医疗器械有限公司),戊巴比妥钠(进口分装)(上海试剂二厂),诺和灵 R[诺合诺德(中国)制药有限公司分包装],血糖仪(ACCU - CHEK Performa),肾上腺素和去甲肾上腺素试剂盒(美国 Sigma 公司)。

3. 糖尿病大鼠模型:18 只 SD 大鼠禁食 12h,自由饮水,STZ 溶解在柠檬酸钠缓冲液(pH 值 4.2 ~ 4.5)中,按照 40mg/kg 剂量腹腔注射。注射后给予正常饮食,3 天后测随机血糖 > 19.4mmol/L,认为造模成功,血糖未达标大鼠补充 1 次 STZ^[6]。对照组给予相同剂量的生理盐水腹腔注射。

4. 低血糖模型:DMHY 组和 NHY 组各 9 只大鼠,按照 8U/kg 剂量腹腔注射胰岛素,30min 测量 1 次血糖,当血糖 < 3.0mmol/L 时认为是低血糖模型;达不到低血糖模型时按照相应剂量补充胰岛素^[6]。

5. 在体电生理刺激:将发生低血糖的大鼠和其余非低血糖大鼠以 40mg/kg 戊巴比妥钠溶液麻醉后,气管切开连接呼吸机。开胸,在心尖处与心肌表面呈 45°角斜形刺入心室电极,以同样方法在距离第 1 个穿刺位点 2 ~ 3mm 处植入另一根心室电极,两根电极分别连接放大器输出端端口,程序刺激仪心室电极正极和负极则连接放大器输入端对应端口,完成心室电极的植入。将心室电极与心脏电生理仪连接完毕后,启动电生理刺激仪,刺激部位选择心室,刺激强度为舒张期阈值的 2 倍,S1S1 间期为 100ms,8 个 S1 后依次发放 2 个期前刺激(S2、S3),从最后一个刺激开始,期前刺激每次递减 2ms,直至 S2 出现不应期。S1S1 间期为 70ms,每次定数刺激 10 次,强度从 1V 开始,每一串刺激后刺激强度递增 0.5V,以引起心室颤动的最低强度为心室颤动阈值,刺激完成后测量血糖水平,血糖仍 < 3.0mmol/L 的大鼠才纳入最后的统计分析。刺激方案见文献[7]和[8]。

6. 收集血清:完成在体电生理刺激后,用 10ml 的注射器抽取大鼠下腔静脉血液,4°离心 10min,冻存于 - 80°,用于钾离子、肾上腺素和去甲肾上腺素浓度的测定,按照试剂盒说明书操作。

7. 统计学方法:使用 SPSS 13.0 统计软件分析数据,其中计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间的计量资料采用 *t* 检验,两组之间率的比较采用卡方分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 实验动物一般情况:SD 大鼠初始体重无明显差异,造模成功后继续饲养 4 周,不论 DM 组还是 DMHY 组与相应的 N 组和 NHY 组比较,体重、实验前的初始血糖、术后的心脏重量和术后的血糖水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NHY 组在血糖急剧下降过程中有 1 只大鼠出现烦躁、抽搐、昏迷的现象,并最终死亡,测量血糖值是 0.6mmol/L,考虑是低血糖导致的死亡。其他大鼠均存活,见表 1。

表 1 实验动物一般情况的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	体重(g)	初始血糖(mmol/L)	心脏重量(g)	术后血糖(mmol/L)
N 组	267.40 ± 15.16	9.09 ± 0.63	1.09 ± 0.07	9.23 ± 0.56
NHY 组	270.70 ± 14.35	8.46 ± 1.00	1.05 ± 0.06	2.47 ± 0.25 *
DM 组	192.40 ± 21.18 *	28.46 ± 2.49 *	0.73 ± 0.75 *	28.34 ± 2.27 *
DMHY 组	188.90 ± 16.43 #	26.85 ± 3.01 #	0.76 ± 0.63 #	2.54 ± 0.18 Δ

与 N 组相比, * $P < 0.05$; 与 NHY 组相比, # $P < 0.05$; 与 DM 组相比, Δ $P < 0.05$

2. 血钾(K⁺)、肾上腺素(E)和去甲肾上腺素(NE)的浓度:各组在初始条件下 K⁺、E 和 NE 的浓度差异无统计学意义($P > 0.05$),当分别腹腔注射胰岛素使血糖浓度 < 3.0mmol/L 之后,NHY 组 K⁺、E

和 NE 的浓度与 N 组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$);同时,DMHY 组 K⁺、E 和 NE 的浓度与 DM 组相比差异亦有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 K⁺、E 及 NE 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	IK ⁺ (mmol/L)	IE (pg/ml)	INE (pg/ml)	POK ⁺ (mmol/L)	POE (pg/ml)	PONE (pg/ml)
N 组	3.91 ± 0.15	490 ± 51	195 ± 20	3.84 ± 0.13	491 ± 48	199 ± 28
NHY 组	4.02 ± 0.12	487 ± 50	193 ± 18	2.75 ± 0.05 *	3042 ± 380 *	765 ± 110 *
DM 组	4.01 ± 0.11	480 ± 48	196 ± 22	3.92 ± 0.16	488 ± 50	198 ± 25
DMHY 组	3.85 ± 0.17	492 ± 53	198 ± 24	2.63 ± 0.02 #	3000 ± 363 #	759 ± 116 #

IK⁺、IE 及 INE 分别代表初始血钾浓度、肾上腺素浓度及去甲肾上腺素浓度;POK⁺、POE 及 PONE 分别代表术后血钾浓度、肾上腺素浓度及去甲肾上腺素浓度。与 N 组相比,**P* < 0.05;与 DM 组相比,#*P* < 0.05

3. QTc 间期:4 组大鼠在实验前 QTc 间期差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。当血糖 < 3.0mmol/L 后,与 N 组相比,NHY 组 QTc 间期明显增加(*P* < 0.05)。与 DM 组相比,DMHY 组 QTc 间期明显增加(*P* < 0.05)。NHY 组和 DMHY 组两组间差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 3,图 1)。

表 3 各组 QTc 间期的比较 ($\bar{x} \pm s, ms$)

组别	注射胰岛素前	注射胰岛素(或生理盐水)后
N 组	168.52 ± 8.66	157.29 ± 20.79
NHY 组	173.85 ± 9.01	212.10 ± 24.30 *
DM 组	176.65 ± 9.21	164.14 ± 22.30
DMHY 组	165.59 ± 9.73	202.10 ± 18.30 #

与 N 组相比,**P* < 0.05;与 DM 组相比,#*P* < 0.05

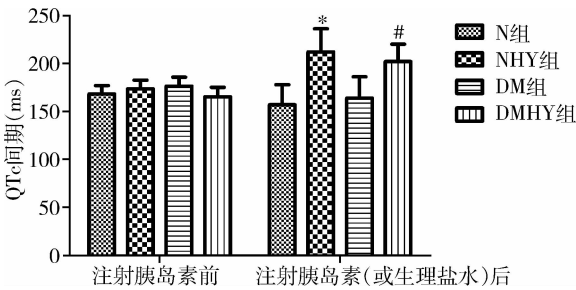


图 1 发生低血糖后各组 QTc 间期比较
与 N 组相比,**P* < 0.05;与 DM 组相比,#*P* < 0.05

4. 室性快速心律失常的诱发及 VF 阈值:DMHY 组大鼠室性快速心律失常诱发率较其他各组明显增高,达 88.89% (*P* 均 < 0.05)。DMHY 组和 NHY 组诱发率较单纯 DM 组和 N 组增加,分别为 88.89% 和 55.56%,而且两者间差异亦有统计学意义(*P* < 0.05)。DM 组心室颤动阈值为 5.56 ± 1.45V,比 N 组(9.25 ± 0.56V)明显降低(*P* < 0.05)。DMHY 组和 NHY 组心室颤动阈值分别为 4.36 ± 1.12 和 5.79 ± 1.62V,分别较 DM 组和 N 组明显降低(*P* 均 < 0.05),但两组间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 4,图 2 ~ 图 4)。

表 4 室性快速心律失常的诱发及 VF 阈值

组别	室性快速心律失常诱发率(%)	心室颤动阈值(V)
N 组	22.22	9.25 ± 0.56
NHY 组	55.56 *	5.79 ± 1.62 *
DM 组	66.67 *	5.56 ± 1.45 *
DMHY 组	88.89 #Δ	4.36 ± 1.12 #Δ

与 N 组相比,**P* < 0.05;与 DM 组相比,#*P* < 0.05;与 NHY 组相比,Δ*P* < 0.05

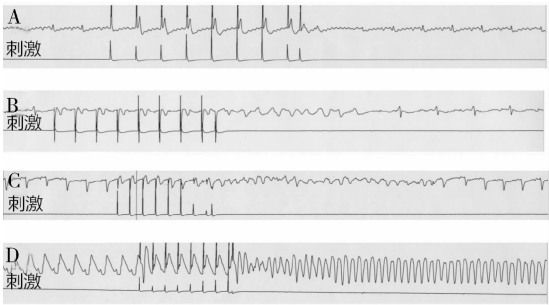


图 2 各组诱发的室性快速心律失常

A. N 组;B. NHY 组(S1S2 程序刺激诱发的室性快速心律失常);C. DM 组(S1S2 程序刺激诱发的室性快速心律失常);D. DMHY 组(S1S2 程序刺激诱发的心室颤动)

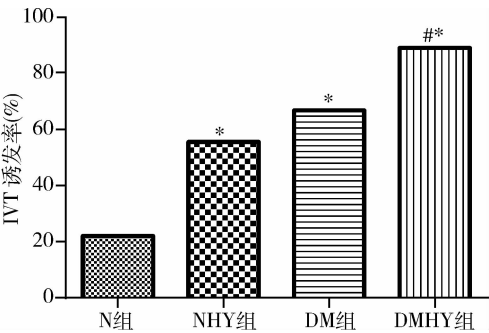


图 3 各组室性快速心律失常诱发率的比较
与 N 组比较,**P* < 0.05;与 NHY 组比较,#*P* < 0.05

讨 论

低血糖一直是治疗糖尿病方案中不可避免的不良反应,越来越多的证据显示低血糖和睡眠死亡综合征相关,并且推测是由于低血糖诱发了恶性心律失常导致的死亡^[2]。本研究作为基础研究不但设置了糖

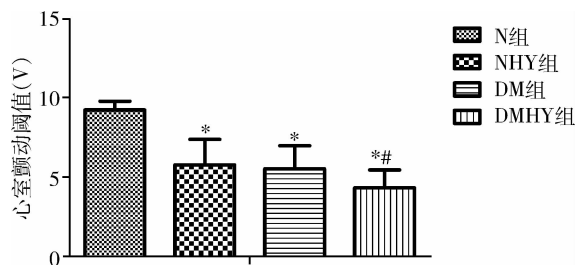


图4 各组室颤阈值的比较

与 N 组比较, * $P < 0.05$; 与 NHY 组比较, # $P < 0.05$

糖尿病高血糖组,糖尿病低血糖组,同时设置了正常组和正常低血糖组,较好地观察了室性心律失常的诱发率、QTc 间期变化、血钾、肾上腺素及去甲肾上腺素水平,较好地探讨了低血糖心律失常的发生机制,有一定临床意义。本研究主要得出以下几个重要结果:①NHY 组的室性快速心律失常的诱发率比 N 组高, NHY 组的心室颤动阈值比 N 组降低;②DMHY 组的室性快速心律失常的诱发率比 DM 组高, DMHY 组的心室颤动阈值比 DM 组降低;③DM 组的室性快速心律失常的诱发率比 N 组高, DM 组的心室颤动阈值比 N 组降;④低血糖组血钾浓度显著性降低,肾上腺素和去甲肾上腺素浓度显著性升高;⑤低血糖组的 QTc 间期比相应组别的 QTc 间期明显延长。

研究表明发生低血糖时, K^+ 、E 及 NE 发生显著性的变化,这些变化都和心律失常密切相关^[9, 10]。当发生低血糖时,机体交感神经兴奋,引起儿茶酚胺类物质大量释放,而这些物质都可以诱发心律失常。实验中发现, DNHY 组和 NHY 组的 E 和 NE 浓度都分别比 DM 组和 N 组高, K^+ 却比相应组别减少,此外 DMHY 组的 E 及 NE 浓度比 NHY 组的 E 及 NE 浓度相对减少一点,虽然差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但是也从另一方面说明糖尿病组的心脏自主神经系统发生了病变,不能及时对低血糖等应激条件作出有效的反应,这也是解释糖尿病组比正常组易于发生心律失常的一个重要原因。而且 Chow 等^[5]发现夜间低血糖发生的频率明显高于白天,表明低血糖引起的神经系统兴奋参与心率失常的发生。

实验还发现低血糖降低了心室颤动阈值,这和以往的研究有所不同,以往的研究将重点放在动作电位的离子通道上,少有研究关注心室颤动阈值这一重要的诱发心室颤动的参考值。研究发现,当发生低血糖时,心室颤动阈值显著性降低,而且 DMHY 组与 NHY 组相比,两者之间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。DM 组和 NHY 组与 N 组相比,心室颤动阈值差异也

具有统计学意义 ($P < 0.05$),这提示糖尿病 4 周后造成的心脏神经系统损伤已经相当严重。在糖尿病基础发生的低血糖,无疑进一步降低了心室颤动阈值,增加了室性心律失常发生风险。

实验同时关注了 QTc 间期这一重要信息,它反映了心脏复极化情况。Zhang 等^[11]研究发现,低血糖抑制了复极化 K^+ 电流,延长了动作电位时程,导致 QTc 间期延长,进一步研究发现低血糖抑制 HERG K^+ 离子通道,究其原因是低血糖引起内源性 ATP 合成减少。本次研究也发现 DMHY 组与 DM 组相比, QTc 间期明显延长。NHY 组与 N 组相比, QTc 间期也明显延长。DM 组与 N 组相比, QTc 间期也是延长的,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

大量实验已经证实低血糖易于诱发心律失常,并进行了相关机制研究。但是到目前为止,还没有哪一种机制能完全解释低血糖易于发生心律失常的原因。研究结果表明急性低血糖增加了室性心律失常的风险,特别是对于糖尿病大鼠。糖尿病大鼠本身室性心律失常发生率明显比正常大鼠高,当发生急性低血糖时,室性心律失常的发生率明显增加,急性低血糖时降低了心室颤动阈值从而促进室性心律失常的发生,血钾降低、肾上腺素及去甲肾上腺素的升高也参与了心律失常的发生。在某种程度上,低血糖的危害性比高血糖严重。最近的一项 Meta 分析指出,低血糖不仅增加心血管疾病的病死率,而且也增加了心血管疾病本身的发生率^[12]。所以在未来的研究中,需要探索低血糖条件下其他可能参与心率失常发生的机制。

参考文献

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 4-14
- Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, *et al*. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(2): 298-305
- Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(2): 244-248
- Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, *et al*. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(40): 3137-3144
- Chow E, Bernjak A, Williams S, *et al*. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk [J]. *Diabetes*, 2014, 63(5): 1738-1747

(下转第 107 页)

损害发生时,3'端突变个体和非突变个体 α_1 AT 的水平均可保护正常肺组织免受损伤。但当出现应激状况时,如感染、环境中的有害成分吸入、慢性炎症等时,突变个体的 α_1 AT 水平不能随蛋白酶等损伤因子的增加而增加,因而无法有效地保护肺组织,导致组织的逐渐损伤。反复发生的未有效中和的应激损伤逐渐累积最终导致了 COPD 的发生,而在同样的损害因子的长期、反复的作用下,正常细胞也可发生恶性转化,导致肺癌的发生^[16]。这样的推理解释了甘肃高海拔地区人群中 3'端突变群体中肺癌合并 COPD 高发生率的原因。

总之,通过本实验研究可以得出结论, α_1 AT 的 Z、S 基因突变型和甘肃高海拔地区人群 COPD 及肺癌无明确的相关性,而 3'端突变体却是 COPD 和肺癌的易感因素。携带 3'端突变体的个体患肺癌合并 COPD 的危险性明显增高。对 3'端突变体携带者,尽量避免可导致应激反应的因素如烟草、感染等,可能有助于预防肺癌的发生。该结论将对高海拔地区人群肺癌的预防、基因诊断和治疗提供一定的帮助,但该结论尚需进一步开展大样本量的研究印证。

参考文献

- de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease[J]. J Intern Med, 2014,276(3):1-25
- Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, et al. The discovery of α_1 antitrypsin and its role in health and disease[J]. Respir Med, 2011,105(8):1129-1139
- Demeo DL, Silverman EK. Alpha 1 - antitrypsin deficiency 2: genetic aspects of alpha(1) - antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk[J]. Thorax, 2004, 59(3):259-264
- de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1 - antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys[J]. Chest, 2002, 122(5):1818-1829
- Zaric B, Stojcevic J, Andrijevic L, et al. Relationship of functional

- characteristics and serum alpha-1 - antitrypsin(AAT) concentration in patients with PIMM phenotype and chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Eur J Intern Med, 2011, 22(6):603-606
- Coakley RJ, Taggart C, O'Neill S, et al. Alpha1 - antitrypsin deficiency: biological answers to clinical questions[J]. Am J Med Sci, 2001, 321(1):33-41
- Alam S, Li Z, Atkinson C, et al. Z α_1 - antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(8):903-931
- Topic A, Ljubic M, Nikolic A, et al. Alpha-1 - antitrypsin phenotypes and neutrophil elastase gene promoter polymorphisms in lung cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17(1):75-80
- Teckman GH, Jain A. Advances in alpha-1 - antitrypsin deficiency liver disease[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2014, 16(1):367-368
- Benkmann HG, Hanssen HP, Ovenbeck R, et al. Distribution of alpha-1 - antitrypsin and haptoglobin phenotypes in bladder cancer patients[J]. Hum Hered, 1987, 37(5):290-293
- Yang P, Wentzlaff KA, Katzmann JA, et al. Alpha1 - antitrypsin deficiency allele carriers among lung cancer patients[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1999, 8(5):461-465
- Miyake K, Suzuki H, Oka H, et al. Distribution of alpha 1 - antitrypsin phenotypes in Japanese: description of Pi M subtypes by isoelectric focusing[J]. Jpn J Hum Genet, 1979, 24(2):55-62
- 于世辉, 张贵寅, 赵会全, 等. α_1 - 抗胰蛋白酶遗传变异型的研究[J]. 遗传与疾病, 1990, 7(2):65-67
- McCarthy C, Saldova R, Wormald MR, et al. The role and importance of glycosylation of acute phase proteins with focus on alpha-1 antitrypsin in acute and chronic inflammatory conditions[J]. J Proteome Res, 2014, 13(7):3131-3143
- Lockett AD, Kimani S, Ddunga G, et al. α_1 - Antitrypsin modulates lung endothelial cell inflammatory responses to TNF- α [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(1):143-150
- Fortenberry YM, Brandal S, Bialas RC, et al. Protein C inhibitor regulates both cathepsin L activity and cell-mediated tumor cell migration[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(6):580-590

(收稿日期:2014-10-24)

(修回日期:2014-10-31)

(上接第 98 页)

- Dave KR, Tamariz J, Desai KM, et al. Recurrent hypoglycemia exacerbates cerebral ischemic damage in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Stroke, 2011, 42(5):1404-1411
- 徐振兴, 李京波, 魏盟, 等. 通心络对大鼠心肌梗死后神经重构和室颤阈值的影响[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2008, 28(8):1003-1005
- Chen CC, Lin CC, Lee TM. 17Beta-estradiol decreases vulnerability to ventricular arrhythmias by preserving connexin43 protein in infarcted rats[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 629(1-3):73-81
- Nordin C. The proarrhythmic effect of hypoglycemia: evidence for increased risk from ischemia and bradycardia[J]. Acta Diabetol, 2014, 51(1):5-14

- Reno CM, Daphna - Iken D, Chen YS, et al. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation[J]. Diabetes, 2013, 62(10):3570-3581
- Zhang Y, Han H, Wang J, et al. Impairment of human ether-a-go-go-related gene (HERG) K^+ channel function by hypoglycemia and hyperglycemia. Similar phenotypes but different mechanisms[J]. J Biol Chem, 2003, 278(12):10417-10426
- Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis[J]. BMJ, 2013, 347(4):533

(收稿日期:2014-11-20)

(修回日期:2014-12-20)