

## • 基础研究 •

## 腺苷A2a受体/Krüppel样因子5对缺血再灌注损伤大鼠心肌的影响

杜鹏辉 周琦 张贻凤

**【摘要】 目的:**探讨腺苷 A2a 受体 /Krüppel 样因子 5 (KLF5) 对缺血再灌注损伤大鼠心肌的影响。**方法:**42 只 250~300 g 雄性 SD 大鼠随机分为 4 组:假手术组 (Sham 组,  $n=6$ )、缺血再灌注组 (I/R 组,  $n=12$ )、缺血再灌注+腺苷 A2a 受体特异性激动剂 CGS21680 组 (I/R+CGS 组,  $n=12$ )、缺血再灌注+腺苷 A2a 受体拮抗剂 ZM241385 组 (I/R+ZM 组,  $n=12$ )。采用结扎左冠状动脉前降支再灌注的方法制备大鼠心肌缺血再灌注损伤模型。I/R+CGS 组于再灌注前 5 min 静脉注射 CGS21680 后持续泵注 60 min, CGS+ZM 组于再灌注前 5 min 静脉注射 ZM241385。于造模前,缺血 5 min,再灌注 10 min、45 min 及 120 min 时分别记录各组大鼠的心率 (HR)、平均动脉压 (MAP) 以及心率与收缩压乘积 (RPP)。再灌注结束后取血液,酶联免疫吸附测定法检测血清心肌钙蛋白 I (cTnI) 和成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 水平。再灌注结束后再次结扎左冠状动脉前降支,采用 TTC 染色法确定心肌梗死面积。处死大鼠,采用 Western blot 法检测缺血区心肌组织中的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$  和 KLF5 的蛋白表达水平。**结果:**各组造模前、Sham 组各时间点 HR、MAP 及 RPP 差异无统计学意义。与 Sham 组比较, I/R 组缺血 5 min 时 HR、MAP 及 RPP 降低;与 I/R 组比较, I/R+CGS 组再灌注 10 min 和 45 min 时 HR、MAP 及 RPP 降低, I/R+ZM 组再灌注 10 min 和 45 min 时 HR、MAP 及 RPP 升高 ( $P$  均 $<0.05$ )。与 Sham 组比较, I/R 组心肌梗死面积增大,血清 cTnI 水平升高, FGF21 水平降低;与 I/R 组比较, I/R+CGS 组心肌梗死面积减小,血清 cTnI 水平降低, FGF21 水平升高, I/R+ZM 组心肌梗死面积增大,血清 cTnI 水平升高, FGF21 水平降低 ( $P$  均 $<0.05$ )。与 Sham 组比较, I/R 组心肌组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 KLF5 的蛋白表达水平均明显升高;与 I/R 组相比, I/R+CGS 组心肌组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 KLF5 的蛋白表达水平均明显降低, I/R+ZM 组心肌组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 KLF5 的蛋白表达水平均明显升高 ( $P$  均 $<0.05$ )。**结论:**激活腺苷 A2a 受体可抑制缺血心肌细胞中 KLF5 表达,降低心肌梗死再灌注损伤程度,缓解心肌细胞缺氧状态,促进心肌细胞损伤后修复,对缺血再灌注损伤大鼠心肌起保护作用。

**【关键词】** 腺苷 A2a 受体; Krüppel 样因子 5; 心肌再灌注损伤

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.03.008

**Effects of adenosine A2a receptor/Krüppel-like factor 5 on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats** DU Penghui, ZHOU Qi, ZHANG Yifeng Affiliated Hospital to China Geosciences University, Wuhan 430070, China

**【Abstract】 Objective:** To assess the effects of adenosine A2a receptor/Krüppel-like factor 5 on myocardial ischemia-reperfusion (I/R) injury in rats. **Methods:** Forty-two male 250~300 g SD rats were randomly divided into 4 groups: sham operation group (Sham group,  $n=6$ ), I/R group ( $n=12$ ), I/R+adenosine A2a receptor agonist CGS21680 group (I/R+CGS group,  $n=12$ ), and I/R+adenosine A2a receptor antagonist ZM241385 group (I/R+ZM group,  $n=12$ ).

Myocardial I/R injury model was established by ligation of left anterior descending coronary artery (LAD), which was followed by reperfusion. In I/R+CGS group, CGS21680 was injected intravenously before reperfusion and maintained for 60 min. In CGS+ZM group, ZM241385 was intravenously administered 5 min before reperfusion. For each group, heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) were recorded before modeling, at 5 min post ischemia, and 10 min, 45 min and 120 min after reperfusion, respectively. HR and systolic blood pressure product (RPP) was then calculated. Blood samples were collected after reperfusion, and serum levels of cardiac troponin I (cTnI) and fibroblast growth factor 21 (FGF21) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). After reperfusion, LAD was ligated again, and percentage of infarct size (IS) was detected by TTC staining. Finally, all rats were sacrificed and the expression levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and KLF5 in myocardial tissue were determined by western blot. **Results:** HR, MAP and RPP did not significantly differ before modeling among 4 groups and at all time points in Sham group, but these measurements were decreased after 5 min of ischemia in I/R group ( $P<0.05$ ). Compared with I/R group, HR, MAP, and RPP were reduced after 10 min and 45 min of reperfusion in I/R+CGS group ( $P<0.05$ ), but were increased in I/R+ZM group ( $P<0.05$ ). Compared with Sham group, IS was significantly increased in I/R group ( $P<0.05$ ). IS was reduced in I/R+CGS group ( $P<0.05$ ), but increased in I/R+ZM group ( $P<0.05$ ). In parallel, compared with Sham group, serum cTnI was increased and FGF21 was decreased in I/R group (all  $P<0.05$ ). Serum cTnI was decreased and FGF21 was increased in I/R+CGS group ( $P<0.05$ ), however, serum cTnI was increased and FGF21 was decreased in I/R+ZM group ( $P<0.05$ ). Similarly, compared with Sham group, expressions of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and KLF5 were increased in I/R group. The expressions of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and KLF5 were decreased in I/R+CGS group ( $P<0.05$ ), but were increased in I/R+ZM group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Activation of adenosine A2a receptor could inhibit KLF5 expression in ischemic cardiomyocytes, reduce infarct size and degree of hypoxia, and promote cardiac repair, exerting a protective effect after myocardial I/R injury in rats.

**【Key words】** Adenosine A2a receptor; Krüppel-like factor 5; Myocardial reperfusion injury

心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 是一个复杂的病理生理过程, 涉及氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等过程<sup>[1]</sup>。既往研究表明, 激活腺苷 A2a 受体可减轻 MIRI, 其机制可能与激活受损心肌细胞自噬有关<sup>[2]</sup>。Krüppel 样因子 (KLF) 5 是 KLFs 家族中的重要一员, 作为一种锌指蛋白类转录因子, KLF5 通过对靶基因转录水平的调控, 在细胞凋亡、细胞自噬、炎症反应、心肌肥大及心肌纤维化中发挥重要作用<sup>[3-5]</sup>。MIRI 促进心肌细胞的凋亡、自噬和炎症反应, 与心肌肥大、心肌纤维化等密切相关<sup>[6-8]</sup>, 因此 KLF5 可能在 MIRI 的发生、发展中发挥重要作用。本研究拟通过观察在 MIRI 中激活腺苷 A2a 受体时 KLF5 的变化趋势, 探究大鼠心肌缺血再灌注时腺苷 A2a 与 KLF5 的关系, 为临床治疗或减轻 MIRI 提供新思路和新靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂及仪器

腺苷 A2a 受体特异性激动剂 CGS21680 (HY-

13201A) 和腺苷 A2a 受体特异性拮抗剂 ZM241385 (HY-19532) 购于美国 MedChemExpress 公司; 心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒 (HA1818L5S1) 和重组人成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) ELISA 试剂盒 (ab223589) 购于武汉华美生物工程有限公司; TTC 染液、抗 KLF5 抗体购于美国 Sigma 公司; 抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 抗体、抗白细胞介素 (IL)-1 $\beta$  抗体、抗 GAPDH 抗体购于美国 Cell Signaling Technology 公司; 山羊抗兔 IgG 二抗购于武汉普美克生物技术有限公司。小动物呼吸机 (ZS-MV-HX) 购自北京众实迪创科技发展有限公司。

### 1.2 实验动物及分组

42 只 SPF 级健康雄性 Sprague-Dawley 大鼠购自湖北省疾控中心。实验动物生产许可证号: SYXK(鄂)2015-0025, 体质量 250~300 g, 饲养于通风良好的 SPF 级屏障环境下, 相对湿度 50%~60%、温度 (22 $\pm$ 2)  $^{\circ}\text{C}$ , 日光灯照明, 每天

保持 12 h 照明和 12 h 黑暗, 自由饮食。适应性饲养 2 d 后, 将大鼠随机分为 4 组: 假手术组 (Sham 组,  $n=6$ )、缺血再灌注组 (I/R 组,  $n=12$ )、缺血再灌注+CGS21680 组 (I/R+CGS 组,  $n=12$ )、缺血再灌注+ZM241385 组 (I/R+ZM 组,  $n=12$ )。

### 1.3 心肌缺血再灌注模型的制备

根据文献 [9-11] 的方法制备心肌缺血再灌注模型。大鼠术前禁食禁水 12 h 后, 称量体质量; 腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 (45 mg/kg) 麻醉。行气管切开术后行机械通气, 潮气量为 2.5 mL/100 g, 通气频率 70~80 次/min, 吸呼比为 1:1。II 导联连续监测心电图 (ECG), 经右侧颈总动脉连续测量动脉血压, 于左侧第 4 肋间开胸暴露心脏, 用 6-0 无损伤缝线将左冠状动脉前降支套扎做成活结, 当出现心尖部及左心室前壁变白, II 导联 ECG 出现 ST 段抬高, 动脉血压下降时为结扎冠状动脉成功。结扎成功后缺血 30 min, 随后松开结扎线, 可见左心室恢复红润, 抬高的 ST 段相对降低, 则表明再灌注模型成功, 进行 120 min 再灌注处理。

各组处理: Sham 组只穿线不结扎; I/R 组结扎左冠状动脉前降支 30 min 再灌注 120 min; I/R+CGS 组结扎左冠状动脉前降支 30 min 再灌注 120 min, 并于再灌注前 5 min 静脉注射 CGS21680 30  $\mu$ g/kg 后以 3  $\mu$ g/(kg·min) 持续泵注 60 min; I/R+ZM 组结扎左冠状动脉前降支 30 min 再灌注 120 min, 并于再灌注前 5 min 静脉注射 ZM241385 1.5 mg/kg。

### 1.4 血流动力学指标的监测

在实验过程中, 连续监测心率 (HR)、收缩压 (SBP) 及平均动脉压 (MAP), 并计算 HR 与 SBP 的乘积 (RPP) 作为心肌氧耗指数<sup>[12]</sup>。分别于造模前、缺血 5 min、再灌注 10 min、再灌注 45 min 及再灌注 120 min 时记录 HR、MAP 及 RPP。

### 1.5 血清 cTnI、FGF21 水平的测定

再灌注结束时, 各组随机取 6 只大鼠, 经股静脉取血液标本 2 mL, 于 4 °C 下 2 000 转/min 离心 15 min, 离心半径 12 cm, 取上清液, 参照 ELISA 试剂盒说明书, 检测血清 cTnI、FGF21 水平。

### 1.6 心肌梗死面积的测定

再灌注结束后, 各组随机取 6 只大鼠, 结扎左冠状动脉前降支, 并经股静脉注射 2 mL 1% 伊文思

蓝行心肌染色, 待大鼠远端肢体和口唇被染成蓝色后, 迅速取下心脏用 4 °C PBS 清洗, 此时可见正常心肌被染成蓝色, 梗死边缘区和梗死区心肌则未被染成蓝色, 将心脏置于 -20 °C 冻存 60 min 后沿心脏纵轴线切 5 片, 每片厚 1 mm, 切片放于 1% TTC 溶液中, 37 °C 水浴锅中避光孵育 15 min, 随后用 10% 中性福尔马林液常温固定过夜, 梗死边缘区心肌呈砖红色, 梗死区心肌呈灰白色, 采用 ImageJ 图像分析软件计算各个截面的梗死面积, 心肌梗死百分比为心肌梗死区占心肌梗死区与梗死边缘区之和的比例。

### 1.7 缺血区心肌组织 KLF5、TNF- $\alpha$ 和 IL-1 $\beta$ 蛋白表达的测定

各组随机取 6 只大鼠, 股静脉取血结束后, 过量麻醉处死大鼠, 取缺血区心肌组织标本于 -80 °C 冰箱保存。充分裂解心肌组织制备匀浆, 煮沸离心后, 取上清检测 KLF5 的蛋白表达水平。用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离目的蛋白后, 转膜, 5% 脱脂奶粉封闭 1 h, 分别加入 KLF5 一抗 (1:1 000)、TNF- $\alpha$  一抗 (1:1 000)、IL-1 $\beta$  一抗 (1:1 000) 和 GAPDH 一抗 (1:1 000), 4 °C 孵育过夜, 加入山羊抗兔 IgG 二抗 (1:10 000) 室温孵育 1 h, 加入 ECL 混合溶液, 曝光、显影、定影。使用全自动数码凝胶图像分析系统对胶片进行拍照, 用 ImageJ 软件分析目标条带的光密度值。

### 1.8 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析, 正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差表示, 组间比较采用单因素方差分析,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 激活腺苷 A2a 受体改善缺血再灌注心肌的缺氧状态

各组缺血前 HR、MAP 及 RPP 的差异无统计学意义。Sham 组造模前、缺血 5 min、再灌注 10 min、再灌注 45 min 及再灌注 120 min 各时间点 HR、MAP 及 RPP 的差异无统计学意义。与 Sham 组比较, I/R 组缺血 5 min 时 HR、MAP 及 RPP 降低 ( $P$  均  $<0.05$ )。与 I/R 组比较, I/R+CGS 组再灌注 10 min、再灌注 45 min 时 HR、MAP 及 RPP 降低, I/R+ZM 组再灌注 10 min、再灌注 45 min 时 HR、MAP 及 RPP 升高 ( $P$  均  $<0.05$ )。见表 1。

表 1 各组大鼠各时间点血流动力学指标比较

时间	观察指标/组别	Sham组	I/R组	I/R+CGS组	I/R+ZM组
缺血前	HR/次·min <sup>-1</sup>	402±18	403±10	402±22	403±17
	MAP/mmHg	101±9	102±10	104±8	103±13
	RPP/×10 <sup>2</sup> 次·mmHg·min <sup>-1</sup>	466±35	476±24	474±29	477±30
缺血5 min	HR/次·min <sup>-1</sup>	398±8	309±23 <sup>(1)</sup>	315±17	320±11
	MAP/mmHg	99±6	73±6 <sup>(1)</sup>	76±2	75±5
	RPP/×10 <sup>2</sup> 次·mmHg·min <sup>-1</sup>	454±43	276±45 <sup>(1)</sup>	286±37	290±12
再灌注10 min	HR/次·min <sup>-1</sup>	401±21	338±43	267±23 <sup>(2)</sup>	387±15 <sup>(2)</sup>
	MAP/mmHg	100±6	87±6	68±8 <sup>(2)</sup>	91±5 <sup>(2)</sup>
	RPP/×10 <sup>2</sup> 次·mmHg·min <sup>-1</sup>	461±15	344±47	221±37 <sup>(2)</sup>	410±12 <sup>(2)</sup>
再灌注45 min	HR/次·min <sup>-1</sup>	401±14	344±47	271±21 <sup>(2)</sup>	382±19 <sup>(2)</sup>
	MAP/mmHg	101±4	92±6	70±4 <sup>(2)</sup>	93±5 <sup>(2)</sup>
	RPP/×10 <sup>2</sup> 次·mmHg·min <sup>-1</sup>	465±32	384±36	230±41 <sup>(2)</sup>	413±21 <sup>(2)</sup>
再灌注120 min	HR/次·min <sup>-1</sup>	402±35	382±29	393±31	379±18
	MAP/mmHg	101±6	97±9	98±4	87±6
	RPP/×10 <sup>2</sup> 次·mmHg·min <sup>-1</sup>	466±32	428±26	444±36	386±31

注：与Sham组比较，<sup>(1)</sup> $P<0.05$ ；与I/R组比较，<sup>(2)</sup> $P<0.05$

2.2 激活腺苷A2a受体减小缺血再灌注心肌梗死面积

TTC 染色结果显示，与 I/R 组相比，I/R+CGS 组大鼠缺血再灌注损伤心肌的梗死面积百分比明显降低 [(32.6±2.0)% 对 (53.5±1.3)%， $P<0.05$ ];

I/R+ZM 组大鼠缺血再灌注损伤心肌的梗死面积百分比为 (60.1±1.8) %，较 I/R+CGS 组明显升高 ( $P<0.05$ )。I/R+ZM 组与 I/R 组相比差异无统计学意义。见图 1。

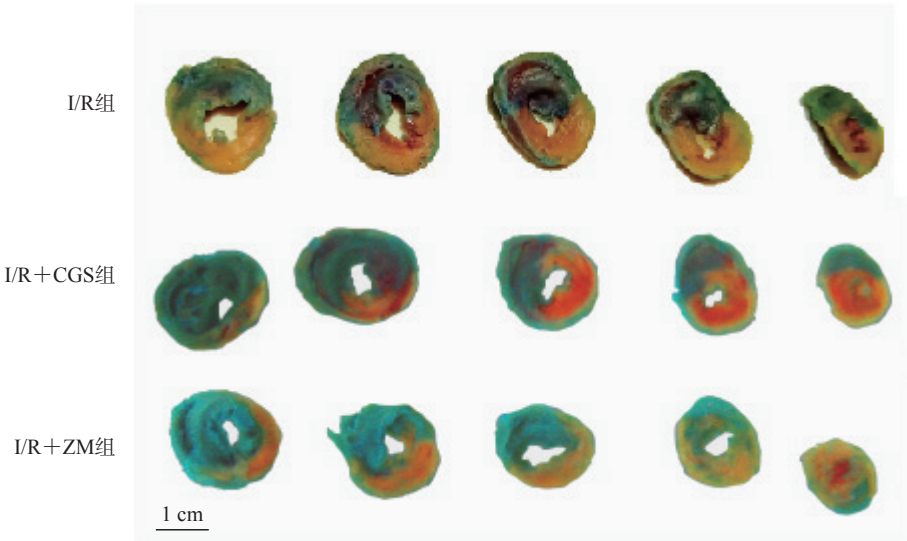


图1 各组缺血再灌注损伤大鼠心脏横切面的TTC染色

2.3 激活腺苷A2a受体减轻MRI

与 Sham 组相比，I/R 组大鼠静脉血 cTnI 水平明显升高 ( $P<0.05$ )。与 I/R 组相比，I/R+CGS 组大鼠静脉血 cTnI 水平明显降低 ( $P<0.05$ )，I/R+ZM 组大鼠静脉血 cTnI 水平明显升高 ( $P<0.05$ )。

与 Sham 组比较，I/R 组缺血区心肌组织 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  表达明显上调 ( $P$  均 $<0.05$ )。与 I/R 组比较，I/R+CGS 组缺血区心肌组织 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  表达明显下调，I/R+ZM 组缺血区心肌组织 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  表达明显上调 ( $P$  均 $<0.05$ )。见图 2、表 2。



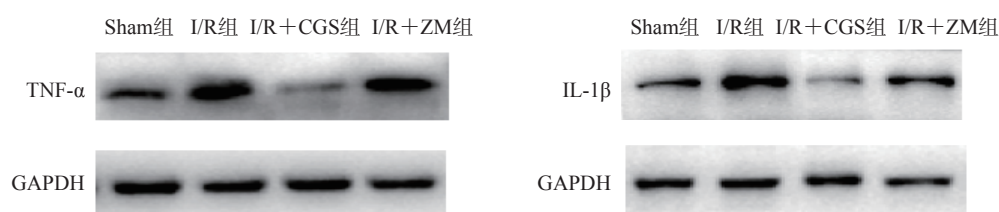


图2 各组大鼠心肌组织TNF-α和IL-1β蛋白表达情况

表2 各组大鼠血cTnI水平及心脏缺血区心肌组织中TNF-α和IL-1β蛋白表达水平比较

组别	血cTnI水平/ pg · mL <sup>-1</sup>	心肌TNF-α蛋白 表达水平	心肌IL-1β蛋白 表达水平
Sham组	49 ± 21	0.44 ± 0.01	0.43 ± 0.04
I/R组	251 ± 37 <sup>(1)</sup>	1.44 ± 0.03 <sup>(1)</sup>	1.15 ± 0.04 <sup>(1)</sup>
I/R+CGS组	116 ± 24 <sup>(2)</sup>	0.17 ± 0.01 <sup>(2)</sup>	0.17 ± 0.03 <sup>(2)</sup>
I/R+ZM组	280 ± 27 <sup>(2)</sup>	1.57 ± 0.02 <sup>(2)</sup>	1.29 ± 0.04 <sup>(2)</sup>

注：与Sham组比较，<sup>(1)</sup> $P < 0.05$ ；与I/R组比较，<sup>(2)</sup> $P < 0.05$ 

2.4 激活腺苷A2a受体促进心肌细胞损伤后修复  
与Sham组相比，I/R组和I/R+ZM组大鼠的血FGF21水平均明显降低[(93 ± 8) pg/mL和(76 ± 9) pg/mL对(140 ± 4) pg/mL,  $P$ 均<0.05]；与I/R组相比，I/R+CGS组大鼠的血FGF21水平[(374 ± 13) pg/mL]明显升高( $P < 0.05$ )。I/R+ZM组与I/R组大鼠血FGF21水平差异无统计学意义。

### 2.5 激活腺苷A2a受体使KLF5表达下调

与Sham组相比，I/R组缺血区心肌组织KLF5表达水平明显升高(0.43 ± 0.02对0.31 ± 0.01,  $P < 0.05$ )。与I/R组相比，I/R+CGS组缺血区心肌组织KLF5表达水平(0.20 ± 0.01)明显降低，I/R+ZM组缺血区心肌组织KLF5表达水平(0.64 ± 0.02)明显升高( $P$ 均<0.05)。见图3。

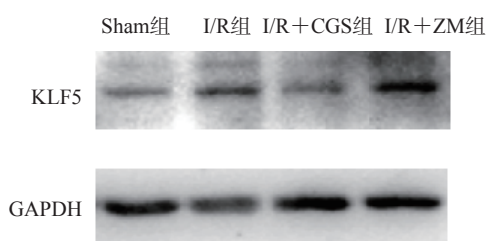


图3 各组大鼠缺血区心肌组织KLF5蛋白表达情况

## 3 讨论

急性心肌梗死最有效的治疗是通过血运重

建快速恢复冠状动脉血流，但同时也可能会导致MIRI，降低血运重建的临床获益<sup>[13]</sup>。目前，MIRI尚无有效的治疗方法。既往研究表明腺苷可通过激活心肌细胞表面的腺苷受体(A1、A2a、A2b和A3)，下调Beclin-1介导的心肌细胞自噬，从而保护心肌细胞，减少MIRI；前期研究表明，激活磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶(PI3K/Akt)信号通路，介导受损心肌细胞自噬，也能起到保护心肌的作用<sup>[14-15]</sup>。KLF5通过调控基因转录水平调节细胞自噬、炎症反应及心肌纤维化等重要生理过程，由此可推测激活腺苷A2a受体可能通过调节KLF5的表达而起到抑制MIRI的作用。

本项研究结果显示，在大鼠缺血再灌注模型中激活腺苷A2a受体减少了心肌梗死面积百分比和缺血再灌注部位的炎症因子生成，减轻了缺血再灌注引起的心肌损伤程度，改善了心肌细胞的缺氧状态，增强了其修复能力。抑制腺苷A2a受体可起到相反的效果，由此说明腺苷A2a受体在MIRI中有重要意义。FGF21是一种存在于人体中的成纤维细胞因子，具有调节新陈代谢、促进血管细胞生长和发育以及损伤后修复的功能，与炎症反应密切相关。正常情况下，FGF21在机体中维持一定水平，当MIRI出现时，血清FGF21水平减少，予以腺苷A2a受体激动剂后，FGF21水平明显上升，说明激活腺苷A2a受体可增强心肌细胞的修复能力。同时，激活腺苷A2a受体后可以观察到KLF5的表达明显下调，已有研究证明心肌细胞中的KLF5可通过抑制FGF21表达，改善机体对胰岛素的敏感性，调节白色脂肪的生成，减轻高脂饮食喂养小鼠的体质量<sup>[16]</sup>。此外，FGF21被证实可通过抑制核因子κB(NF-κB)和炎症因子，激活星形胶质细胞中PI3K/Akt信号通路，发挥神经保护作用<sup>[17]</sup>。由此可见，激活的腺苷A2a受体可能通过下调缺血再灌注损伤的心肌细胞的KLF5表达，增加FGF21表达水平，抑制心肌细胞炎症反应，从而减轻MIRI。

MIRI 主要发生在再灌注之后,恢复的血流通过红细胞为缺血心肌组织提供氧气,导致活性氧 (ROS) 产生增加<sup>[18]</sup>。ROS 导致心肌细胞氧化应激,引起 DNA 损伤并产生局部炎症反应,炎症级联反应和氧化应激随后引起各种细胞因子大量释放,导致细胞结构受损而造成再灌注心肌细胞凋亡、死亡等不良结局<sup>[19-22]</sup>。在脂多糖诱导的急性肺损伤模型中,KLF5 通过上调 NF- $\kappa$ Bp65 位点的磷酸化,介导 ROS 产生,增加促炎性细胞因子的表达<sup>[23]</sup>。激活腺苷 A2a 受体也可能通过下调 KLF5 减少 ROS 的生成,抑制炎症反应。值得注意的是,再灌注阶段的心肌损伤是动态的,可能会持续数天之久,其对心肌的损害逐渐累积<sup>[24-25]</sup>。因此,了解心肌细胞内激活的腺苷 A2a 受体下调 KLF5、保护心肌细胞的机制,尽早治疗 MIRI,能增加患者冠状动脉血运重建的临床获益。

综上所述,激活腺苷 A2a 受体可抑制缺血心肌细胞中 KLF5 表达,降低 MIRI 程度,减轻心肌细胞缺氧,促进心肌细胞损伤后修复,在大鼠心肌缺血再灌注时发挥保护作用。

### 参 考 文 献

- [1] Shi X, Tao G, Ji L, et al. Sappanone A alleviates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocytes injury through inhibition of mitochondrial apoptosis and activation of PI3K-Akt-Gsk-3 $\beta$  pathway[J]. Biosci Rep, 2020, 40(2):BSR20192442.
- [2] 王正刚,柯剑娟,王焱林,等. 激活腺苷A2A受体对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响:与自噬的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(4):418-421.
- [3] Jia J, Zhang HB, Shi Q, et al. KLF5 downregulation desensitizes castration-resistant prostate cancer cells to docetaxel by increasing BECN1 expression and inducing cell autophagy[J]. Theranostics, 2019, 9(19):5464-5477.
- [4] Bell KN, Shroyer NF. Krüppel-like factor 5 is required for proper maintenance of adult intestinal crypt cellular proliferation[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(1):86-100.
- [5] Luo Y, Chen C. The roles and regulation of the KLF5 transcription factor in cancers[J]. Cancer Sci, 2021, 112(6):2097-2117.
- [6] Gao J, Chen G, He H, et al. Therapeutic effects of breviscapine in cardiovascular diseases: a review[J]. Front Pharmacol, 2017, 8:289.
- [7] Wen ZJ, Xin H, Wang YC, et al. Emerging roles of circRNAs in the pathological process of myocardial infarction[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 26:828-848.
- [8] Huang Y. The novel regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA axis in cardiovascular diseases[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(12):5768-5775.
- [9] Oozawa S, Mori S, Kanke T, et al. Effects of HMGB1 on ischemia-reperfusion injury in the rat heart[J]. Circ J, 2008, 72(7):1178-1184.
- [10] Kloner RA, Dow J, Bhandari A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia-reperfusion[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2006, 11(1):55-63.
- [11] Lim SY, Davidson SM, Hausenloy DJ, et al. Preconditioning and postconditioning: the essential role of the mitochondrial permeability transition pore[J]. Cardiovasc Res, 2007, 75(3):530-535.
- [12] Peoples GE, McLennan PL, Howe PR, et al. Fish oil reduces heart rate and oxygen consumption during exercise[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 52(6):540-547.
- [13] Gong L, Wang Z, Wang Z, et al. Sestrin2 as a potential target for regulating metabolic-related diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:751020.
- [14] Fassett J, Xu X, Kwak D, et al. Adenosine kinase attenuates cardiomyocyte microtubule stabilization and protects against pressure overload-induced hypertrophy and LV dysfunction[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 130:49-58.
- [15] 周慧敏, Mohamed BM, 夏韵, 等. 激活腺苷A2B受体对大鼠心肌缺血再灌注时自噬的影响:PI3K/Akt信号通路在其中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(5):612-615.
- [16] Pol CJ, Pollak NM, Jurczak MJ, et al. Cardiac myocyte KLF5 regulates body weight via alteration of cardiac FGF21[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(9):2125-2137.
- [17] Li Y, Lin M, Lin P, et al. Maternal high-fat diet alters the characteristics of astrocytes and worsens the outcome of stroke in rat offspring, which improves after FGF21 administration[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 9:731698.
- [18] Dong X, Zhou M, Li Y, et al. Cardiovascular protective effects of plant polysaccharides: a review[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:783641.
- [19] Major JL, Bagchi RA, Pires da Silva J. Application of microRNA database mining in biomarker discovery and identification of therapeutic targets for complex disease[J]. Methods Protoc, 2020, 4(1):5.
- [20] Jiang W, Song J, Zhang S, et al. CTRP13 protects H9c2 cells against hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced injury via regulating the AMPK/Nrf2/ARE signaling pathway[J]. Cell Transplant, 2021, 30:9636897211033275.
- [21] Katarzyna R. Adult stem cell therapy for cardiac repair in patients after acute myocardial infarction leading to ischemic heart failure: an overview of evidence from the recent clinical trials[J]. Curr Cardiol Rev, 2017, 13(3):223-231.
- [22] Wang YH, Li SA, Huang CH, et al. Sirt1 activation by post-ischemic treatment with lumbrokinase protects against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:636.

- of coronary artery bypass grafting in obese patients[J]. J Card Surg, 2020, 35(3):549-556.
- [16] Iddawela S, Mellor SL, Zahra SA, et al. Pedicled or skeletonized bilateral internal mammary artery harvesting-a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2021, 19(7):647-654.
- [17] Cemerlić-Adjić N, Pavlović K, Jevtić M, et al. The impact of obesity on early mortality after coronary artery bypass grafting[J]. Vojnosanit Pregl, 2014, 71(1):27-32.
- [18] Schwann TA, Ramia PS, Engoren MC, et al. Evidence and temporality of the obesity paradox in coronary bypass surgery: an analysis of cause-specific mortality[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 54(5):896-903.
- [19] Hällberg V, Kataja M, Lahtela J, et al. Obesity paradox disappears in coronary artery bypass graft patients during 20-year follow-up[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2017, 6(8):771-777.
- [20] Elbaz-Greener G, Rozen G, Carasso S, et al. The relationship between body mass index and in-hospital mortality in patients following coronary artery bypass grafting surgery[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:754934.
- ( 投稿:2022-08-13 修回:2023-02-28 )  
( 本文编辑:丁媛媛 )

=====

( 上接第 139 页 )

- [22] Jia GH, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(3):144-153.
- [23] Son NH, Park TS, Yamashita H, et al. Cardiomyocyte expression of PPARgamma leads to cardiac dysfunction in mice[J]. J Clin Invest, 2007, 117(10):2791-2801.
- [24] Legchenko E, Chouvarine P, Borchert P, et al. PPAR $\gamma$  agonist pioglitazone reverses pulmonary hypertension and prevents right heart failure via fatty acid oxidation[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(438):eaao0303.
- [25] Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(4):370-380.
- [26] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409.
- [27] Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemaifibrate, a new selective PPAR  $\alpha$  modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(1):5.
- [28] Matsuba I, Matsuba R, Ishibashi S, et al. Effects of a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  modulator, pemaifibrate, on hepatic and peripheral glucose uptake in patients with hypertriglyceridemia and insulin resistance[J]. J Diabetes Investig, 2018, 9(6):1323-1332.
- [29] Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemaifibrate to reduce cardiovascular risk [J]. N Engl J Med, 2022, 387(21):1923-1934.
- [30] Dladla PV, Nyambuya TM, Johnson R, et al. Metformin and heart failure-related outcomes in patients with or without diabetes: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(6):1437-1445.
- [31] Wu LJ, Wang K, Wang W, et al. Glucagon-like peptide-1 ameliorates cardiac lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy via the PPAR  $\alpha$  pathway[J]. Aging Cell, 2018, 17(4):e12763.
- [32] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(13):1228-1239.
- [33] Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, et al. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1):109.
- ( 收稿:2022-04-20 修回:2022-06-09 )  
( 本文编辑:洪玮 )

=====

( 上接第 160 页 )

- [23] Chen HL, Chong IW, Lee YC, et al. Krüppel-like factor 5 mediates proinflammatory cytokine expression in lipopolysaccharide-induced acute lung injury through upregulation of nuclear factor- $\kappa$ B phosphorylation in vitro and in vivo[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014:281984.
- [24] Kikuchi K, Tancharoen S, Takeshige N, et al. The efficacy of edaravone (radicut), a free radical scavenger, for cardiovascular disease[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(7):13909-13930.
- [25] IFCC Committee on standardization of markers of cardiac damage: premises and project presentation[J]. EJIFCC, 1999, 11(2):45-48.
- ( 收稿:2022-07-15 修回:2023-01-17 )  
( 本文编辑:胡晓静 )