

· 实验研究 ·

丙泊酚降低高糖环境下 H9C2 心肌细胞缺氧后的损伤

强华贵 王婵 黄杨 杨昌明 李涛 何孟菊 周玉

【摘要】目的 探讨小窝蛋白 3(Cav-3)在丙泊酚降低高糖环境下 H9C2 心肌细胞缺氧后损伤中的作用。**方法** 培养大鼠原代 H9C2 心肌细胞,构建细胞缺氧-复氧模型。将心肌细胞分为六组:正常培养组(NC组)、高糖培养组(HG组)、高糖缺氧-复氧组(HR组)、丙泊酚处理组(P组)、Cav-3 抑制剂组(PI组)和 DMSO 溶剂组(D组)。比较六组心肌细胞损伤程度、氧化应激反应、线粒体功能、Cav-3 蛋白含量、蛋白激酶 B(AKT)及信号传导及转录激活因子 3(STAT3)活化情况。**结果** 与 HR 组比较,P 组细胞活力、总 SOD(T-SOD)活性、线粒体活力、ATP 含量、Cav-3 蛋白含量、AKT 及 STAT3 活化明显增加,LDH、CK-MB 活性、cTnI 含量、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)与 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)比值(Bax/Bcl-2)明显下降,含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(caspase 3)及含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-9(caspase-9)蛋白含量、MDA 浓度、JC-1 染色的荧光绿红比明显降低,DCF-DA 荧光阳性细胞数、MPTP 开放明显减少($P < 0.05$);与 P 组比较,PI 组和 D100 组细胞活力、T-SOD 活性、线粒体活力、ATP 含量、Cav-3 蛋白含量明显降低,AKT 及 STAT3 活化明显减少($P < 0.05$),LDH、CK-MB 活性、cTnI 含量、Bax/Bcl-2 值、caspase-3 及 caspase-9 蛋白含量、MDA 浓度、JC-1 染色的荧光绿红比明显升高,DCF-DA 荧光阳性细胞数、MPTP 开放明显增加($P < 0.05$)。**结论** 丙泊酚通过上调 Cav-3 减少高糖环境下 H9C2 心肌细胞的缺氧后线粒体的损伤及细胞的死亡。

【关键词】 小窝蛋白 3;丙泊酚;缺氧-复氧

Role of propofol of protecting H9C2 myocardial against hypoxia injury under hyperglycemia QIANG Huagui, WANG Chan, HUANG Yang, YANG Changming, LI Tao, HE Mengju, ZHOU Yu. Department of Anesthesiology, the First People's Hospital of Jingmen City, Jingmen 448000, China
Corresponding author: YANG Changming, Email: hbjmyangcm@126.com

【Abstract】Objective To investigate the role of Cav-3 in the protection of cardiomyocytes against hypoxia by propofol. **Methods** Rat primary H9C2 cardiomyocytes were cultured to establish cell hypoxia-reoxygenation model. The cells were assigned to the following groups: normal control group (group NC), high glucose group (group HG), HR under high glucose group (group HR), propofol treated group (group P), Cav-3 inhibitor group (group PI) or the solvent DMSO group (group D). The degree of cardiomyocyte injury, myocardial oxidative stress response, mitochondrial function, Cav-3 protein expression, AKT and STAT3 activation were compared. **Results** Compared with group HR, the cell viability, total SOD (T-SOD), mitochondrial activity, ATP content, Cav-3 protein content, AKT and STAT3 activation in group P were significantly increased ($P < 0.05$), while LDH, CK-MB, cTnI, the ratio of Bax to Bcl-2, caspase-3 and caspase-9, the number of DCF-DA positive cells, the fluorescence green-red ratio of MDA and JC-1 staining and MPTP opening were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with group P, cell viability, total SOD (T-SOD), mitochondrial activity, ATP content, Cav-3 protein content, AKT and STAT3 activation in group PI and group D100 were significantly decreased, while LDH, CK-MB, cTnI, the ratio of Bax to Bcl-2, caspase-3 and caspase-9, the number of DCF-DA positive cells, the fluorescence green-red ratio of MDA and JC-1 staining and MPTP opening were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Propofol attenuates mitochondrial damage and cell death after hypoxia in H9C2 cardiomyocytes by up-regulating Cav-3.

【Key words】 Caveolin 3; Propofol; Hypoxia-reoxygenation

DOI:10.12089/jca.2018.10.015

基金项目:湖北省自然科学基金(2014CFC1028)

作者单位:448000 湖北省荆门市第一人民医院麻醉科

通信作者:杨昌明,Email:hbjmyangcm@126.com

相较于非糖尿病患者,糖尿病患者的心脏对缺血-再灌注(ischemia-reperfusion, IR)损伤更敏感。课题组前期研究证明,一定浓度(12.5、25、50 $\mu\text{mol/L}$)丙泊酚对高糖环境下心肌细胞 IR 损伤具

有保护作用,其可减轻复氧时氧化应激反应对心肌细胞线粒体的损伤,进而保护心肌细胞,减少心肌细胞的死亡^[1]。而其具体保护机制尚未探讨。小窝蛋白 3(Cav-3)是小窝蛋白(Cav)的心脏特异性同种型,心脏对 IR 的耐受同 Cav-3 的表达呈正相关。Cav-3 消耗减少或 Cav-3 基因过表达都可以改善线粒体功能^[2],减轻心肌 IR 损伤^[3]。有研究发现,在气道平滑肌细胞中,丙泊酚介导的细胞挛缩抑制在小窝蛋白 1(Cav-1)基因敲除的细胞中明显减少^[4],表明 Cav 可能在丙泊酚有益效应中起关键作用。然而,Cav-3 在糖尿病动物心脏中减少^[5],这种减少与线粒体功能障碍增加相关^[6],并加重心肌 IR 损伤^[7]。但 Cav-3 是否在丙泊酚降低高糖环境下心肌细胞缺氧后损伤中起作用,仍有待进一步的研究。本研究探讨 Cav-3 在丙泊酚降低高糖环境下 H9C2 心肌细胞缺氧后损伤中的作用。

材料与方 法

实验试剂与仪器 试剂:纯丙泊酚、Dulbecco's 改良的 Eagle 培养基(DMEM)、胎牛血清(FBS)、青霉素、链霉素、胰蛋白酶-EDTA 和二甲基亚砜(DMSO)。试剂盒:细胞计数试剂盒-8(CCK-8),线粒体活力染色(ab129732),乳酸脱氢酶(LDH)测定试剂盒,活性氧(ROS)试剂盒,细胞内丙二醛(MDA)试剂盒,细胞内总超氧化物歧化酶(T-SOD)试剂盒,大鼠肌酸激酶-MB(CK-MB)ELISA 试剂盒,大鼠心肌钙蛋白 I(cTnI)ELISA 试剂盒和 JC-1 线粒体膜电位检测试剂盒。

细胞培养 使用来自 ATCC 的第 5~10 代 H9C2 胚胎大鼠心脏源性心室细胞(成肌细胞)。在具有 DMEM+10% FBS+100 U/ml 青霉素+100 mg/ml 链霉素的培养皿(6 孔组织培养板,每孔 $2 \times 10^6 \sim 2 \times 10^7$ 个细胞)中培养,培养箱条件为 37 ℃、5%CO₂ 和 95%O₂^[8]。

实验分组与处理 将细胞置于缺氧容器中(充满 94%N₂,5%CO₂ 和 1%O₂),并在 37 ℃下缺氧 12 h,然后将细胞暴露于细胞培养箱中再充氧 6 h,即为缺氧-再氧化模型。将细胞分为六组:正常培养组(NC 组),用普通培养基培养;高糖培养组(HG 组),用高糖培养基培养;高糖缺氧-复氧组(HR 组),在高糖培养基中培养的细胞进行缺氧-复氧处理;丙泊酚处理组(P 组),培养基中加入终浓度为 25 μmol/L 的丙泊酚,根据前期研究,培养基中丙泊酚终浓度为 25 μmol/L 时对心肌 IR 的保护作用最

强;Cas-3 抑制剂组(PI 组):在 P 组的基础上,加入终浓度为 5 mmol/L 的 Cav-3 抑制剂甲基-β-环糊精处理 40 min 后再进行缺氧-复氧处理^[4]。DMSO 溶剂组(D 组):培养基中加入终浓度为 100 μmol/L 的 DMSO。HR 组、P 组和 DMSO 组先在普通葡萄糖(1 g/L)培养基+10%FBS 中培养至约 50%的密度,然后在高葡萄糖(4.5 g/L)培养基+10%FBS 中培养 48 h,再转移至不含葡萄糖和血清的培养基中缺氧处理 12 h,再将细胞转移至高葡萄糖培养基+10%FBS 中给氧 6 h^[9]。

观察指标 采用 CCK-8 试剂盒和线粒体活力染色检测各组细胞活力;采用 ELLISA 法检测培养基中 LDH、CK-MB 活性和 cTnI 浓度以及细胞内 MDA 浓度和总 SOD(T-SOD)活性;采用 2,7-二氯二氢荧光素二乙酸酯(DCF-DA)染色评估细胞内 ROS,并通过流式细胞仪定量(细胞荧光强度与 ROS 成正比);采用 ATP 检测试剂盒检测细胞内 ATP;JC-1 染色测定线粒体膜电位(荧光绿红比与膜电位成反比);采用线粒体通透性转换孔(MPTP)评估线粒体膜通透性;采用 Western blot 法检测细胞内总蛋白中含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(caspase-3),含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-9(caspase-9),B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT),磷酸化信号传导及转录激活因子 3(p-STAT3),蛋白激酶 B(AKT),信号传导及转录激活因子 3(STAT3)和 Cav-3 蛋白含量。

统计分析 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)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。

结 果

心肌细胞损伤程度 与 NC 组比较,HG、HR、P、PI 和 D 组细胞活力明显降低,LDH、CK-MB 活性、cTnI 浓度、Bax/Bcl-2 值、caspase-3 及 caspase-9 含量明显升高($P < 0.05$);与 HG 组比较,HR、P、PI 和 D 组细胞活力明显降低,LDH、CK-MB 活性、cTnI 浓度、Bax/Bcl2 值明显升高,caspase-3 及 caspase-9 含量明显升高($P < 0.05$)。与 HR 组比较,P 组细胞活力明显升高,LDH、CK-MB 活性、cTnI 浓度、Bax/Bcl-2 值、Bcl-2、caspase-3 及 caspase-9 含量明显降低($P < 0.05$);与 P 组比较,PI 组和 D 组细胞活力明显

降低, LDH、CK-MB 活性、cTnI 浓度、Bax/Bcl-2 值、cTnI、Bcl-2、caspase-3 及 caspase-9 含量明显升高($P < 0.05$)(表 1)。

心肌细胞氧化应激反应 与 NC 组比较, HG、HR、P、PI 和 D 组 DCF-DA 荧光阳性细胞数明显增多, MDA 浓度明显升高, T-SOD 活性明显降低($P < 0.05$); 与 HG 组比较, HR、P、PI 及 D 组 DCF-DA 荧光阳性细胞数明显增多, MDA 浓度明显升高, T-SOD 活性明显降低($P < 0.05$); 与 HR 组比较, P 组 DCF-DA 荧光阳性细胞数明显减少, MDA 浓度明显降低, T-SOD 活性明显升高($P < 0.05$); 与 P 组比较, PI 组和 D 组 DCF-DA 荧光阳性细胞数明显增多, MDA 浓度明显升高, T-SOD 活性明显降低($P < 0.05$)(表 2)。

线粒体功能及 Cav-3 蛋白含量 与 NC 组比较, HG、HR、P、PI 和 D 组线粒体活力、ATP 含量及 Cav-3 蛋白含量明显降低, JC-1 染色的荧光绿红比

明显升高, MPTP 开放明显增加($P < 0.05$); 与 HG 组比较, HR、P、PI 及 D 组线粒体活力、ATP 含量及 Cav-3 蛋白含量明显降低, JC-1 染色的荧光绿红比明显升高, MPTP 开放明显增加($P < 0.05$); 与 HR 组比较, P 组线粒体活力、ATP 含量及 Cav-3 蛋白含量明显升高, JC-1 染色的荧光绿红比明显降低, MPTP 开放明显降低($P < 0.05$); 与 P 组比较, PI 组和 D 组线粒体活力、ATP 含量及 Cav-3 蛋白含量明显降低, JC-1 染色的荧光绿红比明显升高, MPTP 开放明显增加($P < 0.05$)(表 3)。

AKT 及 STAT3 活化情况 与 NC 组比较, HG、HR、P、PI 和 D 组 AKT 及 STAT3 活化明显减少($P < 0.05$); 与 HG 组比较, HR、P、PI 和 D 组 AKT 及 STAT3 活化明显减少($P < 0.05$); 与 HR 组比较, P 组 AKT 及 STAT3 活化明显增加($P < 0.05$); 与 P 组比较, PI 组和 D 组 AKT 及 STAT3 活化明显减少($P < 0.05$)(表 4)。

表 1 六组心肌细胞损伤程度的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	皿数	细胞活力 (%)	LDH 活性 (U/L)	CK-MB 活性 (U/L)	cTnI (ng/L)	Bax/Bcl-2	caspase-3/ β -actin	caspase-9/ β -actin
NC 组	8	98.2 \pm 1.3	232.5 \pm 11.3	3.49 \pm 0.13	23.12 \pm 5.43	0.25 \pm 0.03	0.13 \pm 0.05	0.75 \pm 0.02
HG 组	8	84.3 \pm 2.5 ^a	257.3 \pm 13.4 ^a	4.99 \pm 0.43 ^a	39.07 \pm 5.29 ^a	0.42 \pm 0.02 ^a	0.28 \pm 0.06 ^a	0.87 \pm 0.03 ^a
HR 组	8	47.6 \pm 4.1 ^{ab}	643.7 \pm 8.8 ^{ab}	15.32 \pm 1.15 ^{ab}	69.59 \pm 8.22 ^{ab}	2.47 \pm 0.04 ^{ab}	0.73 \pm 0.07 ^{ab}	1.19 \pm 0.05 ^{ab}
P 组	8	67.5 \pm 3.2 ^{abc}	368.5 \pm 7.2 ^{abc}	8.23 \pm 0.97 ^{abc}	56.64 \pm 7.13 ^{abc}	0.89 \pm 0.05 ^{abc}	0.49 \pm 0.04 ^{abc}	0.85 \pm 0.03 ^{abc}
PI 组	8	48.5 \pm 2.3 ^{abd}	633.8 \pm 7.6 ^{abd}	14.37 \pm 1.25 ^{abd}	64.27 \pm 8.09 ^{abd}	1.89 \pm 0.03 ^{abd}	1.03 \pm 0.03 ^{abd}	1.31 \pm 0.06 ^{abd}
D 组	8	47.5 \pm 3.1 ^{abd}	641.6 \pm 12.7 ^{abd}	14.51 \pm 1.42 ^{abd}	65.66 \pm 7.13 ^{abd}	2.66 \pm 0.01 ^{abd}	0.89 \pm 0.05 ^{abd}	1.27 \pm 0.05 ^{abd}

注:与 NC 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 HG 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 HR 组比较, ^c $P < 0.05$; 与 P 组比较, ^d $P < 0.05$

表 2 六组心肌细胞氧化应激反应的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	皿数	DCF-DA 荧光阳性细胞数	MDA(nmol/mg·prot)	T-SOD(U/mg)
NC 组	8	133.5 \pm 35.4	2.56 \pm 0.79	47.57 \pm 3.27
HG 组	8	201.7 \pm 32.8 ^a	4.36 \pm 1.42 ^a	38.44 \pm 2.99 ^a
HR 组	8	1 588.3 \pm 112.8 ^{ab}	8.98 \pm 1.13 ^{ab}	24.81 \pm 3.92 ^{ab}
P 组	8	972.4 \pm 98.5 ^{abc}	4.78 \pm 1.25 ^{abc}	34.35 \pm 2.77 ^{abc}
PI 组	8	1 425.7 \pm 107.3 ^{abd}	7.58 \pm 1.32 ^{abd}	23.43 \pm 2.98 ^{abd}
D 组	8	1 623.5 \pm 103.1 ^{abd}	8.02 \pm 1.27 ^{abd}	26.53 \pm 3.12 ^{abd}

注:与 NC 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 HG 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 HR 组比较, ^c $P < 0.05$; 与 P 组比较, ^d $P < 0.05$

表 3 六组心肌细胞线粒体功能及 Cav-3 蛋白含量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	皿数	线粒体活力 (%)	JC-1 染色的荧光绿红比	MPTP (与 NC 组的比值)	ATP 含量 (与 NC 组的比值)	Cav-3
NC 组	8	91.3 ± 2.8	5.4 ± 1.3	1	1	1.27 ± 0.15
HG 组	8	77.3 ± 3.2 ^a	7.9 ± 1.4 ^a	1.11 ± 0.05 ^a	0.77 ± 0.13 ^a	0.89 ± 0.21 ^a
HR 组	8	54.6 ± 3.8 ^{ab}	48.7 ± 1.6 ^{ab}	1.87 ± 0.08 ^{ab}	0.53 ± 0.15 ^{ab}	0.47 ± 0.17 ^{ab}
P 组	8	73.7 ± 2.7 ^{abc}	19.3 ± 1.4 ^{abc}	1.25 ± 0.07 ^{abc}	0.73 ± 0.18 ^{abc}	0.73 ± 0.16 ^{abc}
PI 组	8	61.3 ± 2.9 ^{abd}	54.7 ± 1.5 ^{abd}	1.76 ± 0.12 ^{abd}	0.28 ± 0.13 ^{abd}	0.28 ± 0.22 ^{abd}
D 组	8	58.8 ± 3.1 ^{abd}	58.3 ± 2.2 ^{abd}	1.70 ± 0.14 ^{abd}	0.31 ± 0.23 ^{abd}	0.51 ± 0.11 ^{abd}

注:与 NC 组比较,^a $P < 0.05$;与 HG 组比较,^b $P < 0.05$;与 HR 组比较,^c $P < 0.05$;与 P 组比较,^d $P < 0.05$

表 4 六组心肌细胞 AKT 及 STAT3 活化情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	皿数	p-AKT/AKT	p-STAT3/STAT3
NC 组	8	1.19 ± 0.05	0.91 ± 0.03
HG 组	8	0.78 ± 0.03 ^a	0.79 ± 0.07 ^a
HR 组	8	0.37 ± 0.01 ^{ab}	0.48 ± 0.06 ^{ab}
P 组	8	0.54 ± 0.02 ^{abc}	0.84 ± 0.04 ^{abc}
PI 组	8	0.41 ± 0.03 ^{abd}	0.39 ± 0.04 ^{ab}
D 组	8	0.47 ± 0.04 ^{abd}	0.58 ± 0.07 ^{abd}

注:与 NC 组比较,^a $P < 0.05$;与 HG 组比较,^b $P < 0.05$;与 HR 组比较,^c $P < 0.05$;与 P 组比较,^d $P < 0.05$

讨 论

胞膜窖(caveolae)是细胞表面的烧瓶样内陷,与细胞的内吞、信号的转导、胆固醇的运输和肿瘤的发生等关系密切。小窝蛋白是胞膜窖上的标志性结构蛋白^[10],其与许多信号分子(例如 eNOS、PI3K 和 MER/MRK 等)相互作用。这些信号分子参与各种心脏保护干预,有缺血预处理^[11]和麻醉预处理^[12]等。最近的研究表明,胞膜窖和 Cav 在心肌细胞的信号转导中起重要作用^[13]。Cav-3 是心肌细胞中胞膜窖功能实现的重要蛋白质^[14],在心肌细胞中高度表达,在 IR 中有心肌细胞保护作用^[4]。本研究显示,当心肌细胞暴露于高葡萄糖 48 h 时,Cav-3 表达明显降低。然而,有研究表明,当心肌细胞在短时间(6~12 h)内暴露于高葡萄糖时,心肌细胞中 Cav-3 的表达增加^[15]。这些结果提示,当暴露于高葡萄糖时,心肌细胞调节 Cav-3 的表达作为自身保护的急性应激反应。一些体外和体内研究已经证

实,当心肌细胞长时间暴露于高葡萄糖时,Cav-3 表达降低,且蛋白激酶 C(PKC) β 2 的活化与 Cav-3 在高糖下心肌细胞中的表达密切相关^[16]。本研究显示,丙泊酚可以在缺氧-复氧高葡萄糖条件下增强 Cav-3 表达,而 Cav-3 的抑制可以完全消除异丙酚的有益作用,这表明 Cav-3 激活是丙泊酚赋予心脏保护作用的主要机制。值得注意的是,在高葡萄糖条件下心肌细胞缺氧-复氧时,小窝蛋白的破坏可能会降低心肌细胞 p-Akt 的活化^[4]。因此,本研究使用的小窝蛋白抑制剂甲基- β -环糊精,可能具有潜在的加剧心肌细胞缺氧后损伤的作用。然而,丙泊酚可以增强低氧心肌细胞的 Cav-3,并且甲基- β -环糊精的应用可减弱异丙酚对缺氧-再氧合损伤的细胞保护作用,这足以证实 Cav-3 激活是丙泊酚在高葡萄糖条件下赋予心脏保护作用的主要机制。进一步研究需探讨 Cav-3 在心肌细胞中的分布以及丙泊酚对其分布的影响,并且在敲除 Cav-3 siRNA 基因的情况下,进一步证实 Cav-3 在丙泊酚心脏保护中的作用。

综上所述,丙泊酚后处理可以减轻高葡萄糖损伤下的心肌细胞缺氧-复氧损伤,并通过减少促凋亡半胱天冬酶 8 和 9 下游的促凋亡 caspase-3 的活化来减少缺氧-复氧的心肌细胞的凋亡,且 Cav-3 表达上调是丙泊酚心脏保护的主要机制。仍需要进一步的糖尿病体内研究模型或临床研究来验证本研究的结果。

参 考 文 献

[1] 杨昌明,刘荣莉,向龙泉,等.丙泊酚对高糖环境下心肌细胞缺氧后损伤的保护作用.临床麻醉学杂志,2018,34(5):488-492.

- [2] Wang J, Schilling JM, Niesman IR, et al. Cardioprotective trafficking of caveolin to mitochondria is Gi-protein dependent. *Anesthesiology*, 2014, 121(3): 538-548.
- [3] See Hoe LE, Schilling JM, Tarbit E, et al. Sarcolemmal cholesterol and caveolin-3 dependence of cardiac function, ischemic tolerance, and opioidergic cardioprotection. *Am J Heart Circ Physiol*, 2014, 307(6): H895-H903.
- [4] Grim KJ, Abcejo AJ, Barnes A, et al. Caveolae and propofol effects on airway smooth muscle. *Br J Anaesth*, 2012, 109(3): 444-453.
- [5] Lei S, Li H, Xu J, et al. Hyperglycemia-induced protein kinase C $\beta 2$ activation induces diastolic cardiac dysfunction in diabetic rats by impairing caveolin-3 expression and Akt/eNOS signaling. *Diabetes*, 2013, 62(7): 2318-2328.
- [6] Liu Y, Jin J, Qiao S. Inhibition of PKC $\beta 2$ overexpression ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats via restoring caveolin-3/Akt signaling. *Clin Sci*, 2015, 129(4): 331-344.
- [7] Li H, Yao W, Liu Z, et al. Hyperglycemia abrogates ischemic postconditioning cardioprotection by impairing AdipoR1/caveolin-3/STAT3 signaling in diabetic Rats. *Diabetes*, 2016, 65(4): 942-955.
- [8] Wang Y, Li H, Huang H, et al. Emulsified isoflurane post-conditioning cardioprotection is lost in rats with streptozotocin-induced diabetes due to the impairment of Brg1/Nrf2/STAT3 signaling. *Clin Sci*, 2016, 130(10): 801-812.
- [9] Su W, Zhang Y, Zhang Q, et al. N-acetylcysteine attenuates myocardial dysfunction and postischemic injury by restoring caveolin-3/eNOS signaling in diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 146.
- [10] Balijepalli RC, Kamp TJ. Caveolae, ion channels and cardiac arrhythmias. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, 98(2-3): 149-160.
- [11] Sun J, Kohr MJ, Nguyen T, et al. Disruption of caveolae blocks ischemic preconditioning-mediated S-nitrosylation of mitochondrial proteins. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(1): 45-56.
- [12] Zhao J, Zhang Y, Wang F, et al. Sevoflurane preconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via Cav-3-dependent COX-2 inhibition. *Circulation*, 2013, 128(11 Suppl 1): S121-S129.
- [13] Chaudhary KR, Cho WJ, Yang F, et al. Effect of ischemia reperfusion injury and epoxyeicosatrienoic acids on caveolin expression in mouse myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(3): 258-263.
- [14] Schilling JM, Roth DM, Patel HH. Caveolins in cardioprotection—translatibility and mechanisms. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(8): 2114-2125.
- [15] Gómez-Ruiz A, de Miguel C, Campiñón J, et al. Time-dependent regulation of muscle caveolin activation and insulin signalling in response to high-fat diet. *FEBS Lett*, 2009, 583(19): 3259-3264.
- [16] Woodman SE, Park DS, Cohen AW, et al. Caveolin-3 knockout mice develop a progressive cardiomyopathy and show hyperactivation of the p42/44 MAPK cascade. *J Biol Chem*, 2002, 277(41): 38988-38997.

(收稿日期:2018-01-02)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》关于学术不端行为的声明

为维护学术期刊的严肃性和科学性,并向广大读者负责,本刊编辑部重申坚决反对抄袭、剽窃、一稿两投、一稿两用等学术不端行为,并采取以下预防和惩处措施:(1)稿件刊出前所有作者须在校样首页亲笔签名,并加盖公章;稿件文责自负。(2)投稿后3个月内未收到稿件处理意见,稿件可能仍在审阅中;作者欲投他刊,请先与编辑部联系撤稿,切勿一稿两投。(3)来稿如有学术不端行为嫌疑时,编辑部在认真收集有关资料和仔细核对后将通知第一作者,作者须对此作出解释。(4)如稿件被证实系一稿两用,本刊将在杂志和网站上刊登撤销该文的声明,并向作者所在单位通报;2年内拒绝发表该作者的任何来稿。