

# 七氟烷对缺血再灌注心肌的保护作用

徐一清<sup>1</sup>,倪晓琳<sup>1</sup>,胡润晖<sup>1</sup>,陈和平<sup>2</sup>

(1. 南昌大学第二临床医学院,南昌 330000;2. 江西省基础药理学重点实验室,南昌 330000)

**【摘要】**大量研究表明,七氟烷预处理和后处理,在心肌缺血再灌注中起到了心肌保护作用,而关于其作用机制,相关研究和争议颇多。本文就七氟烷在心肌缺血再灌注中的保护作用作一综述,为临床麻醉用药提供指导。同时指出七氟烷心肌保护作用在临床工作中所遇到的问题,并提出对未来研究的展望。

**【关键词】**七氟烷;缺血再灌注损伤;心肌保护作用;机制;临床应用

**【中图分类号】**R971<sup>+</sup>.2

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2016-10-19

## Protective effects of sevoflurane on myocardial ischemia reperfusion injury

Xu Yiqing<sup>1</sup>, Ni Xiaolin<sup>1</sup>, Hu Runhui<sup>1</sup>, Chen Heping<sup>2</sup>

(1. the Second Affiliated Medical College of Nanchang University;

2. Jiangxi Key Laboratory of Basic Pharmacology)

**【Abstract】**Large amounts of experiments have proved that sevoflurane, both preconditioning and post-conditioning, has the cardio-protective effect. However, the specific mechanism of this effect has been studied a lot and is greatly disputed. This article reviews these mechanisms in the cardio-protective effect of sevoflurane. Meanwhile, theoretical bases for rational administration of sevoflurane during clinical anesthesia are provided. The application and its limitations of the cardio-protective effect of sevoflurane in the current clinical work, along with our expectations are also put forward.

**【Key words】**sevoflurane; ischemia reperfusion injury; myocardial protective effect; mechanisms; clinical application

当今,缺血性疾病诸如心梗、脑卒中等较为常见且死亡率高。在心脏缺血性病变中,心肌缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤是导致心肌组织损伤的重要因素。七氟烷是临床手术中广泛应用的吸入性麻醉药,且有大量研究证明其对大鼠以及部分人体缺血再灌注心肌的保护作用。现就七氟烷在心肌缺血再灌注中的保护作用作一综述。

### 1 七氟烷对心肌缺血再灌注的保护作用

Pasqualin 等<sup>[1]</sup>研究发现,对在体小鼠心脏行缺血处理,七氟烷预处理组相较于对照组,心肌梗死(心梗)面积明显缩小、收舒张功能障碍减轻、心率变异率降低,具有显著的心肌保护作用。同时,七氟烷后处理可减小心梗面积、减轻心肌凋

亡、恢复完整的自噬潮、增强心肌溶酶体功能<sup>[2]</sup>。而这 2 种处理方式减小心梗面积的差别无统计学意义<sup>[3]</sup>。然而,两者的联合是否具有协同作用,仍然存在争议。Yao 等<sup>[4]</sup>用 3% 的七氟烷进行预处理联合后处理,作用时间均为 15 min,结果表明相比于单纯的预处理或后处理,显著增强了心肌保护作用。然而,Dehimi 等<sup>[5]</sup>用 2.5% 的七氟烷进行预处理联合后处理,作用时间均为 10 min,结果表明相比于单纯的预处理或后处理,心肌保护作用并无统计学差异。由此可推测,预处理联合后处理能否增强七氟烷对心肌的保护作用还取决于七氟烷的浓度与作用时间。

### 2 七氟烷对心肌缺血再灌注的保护机制

#### 2.1 激活鸟嘌呤核苷酸结合蛋白偶联受体

鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G 蛋白)偶联受体是心脏保护系统中的主要受体之一,也被认为是七氟烷后处理心肌保护作用中的一个重要环节<sup>[6]</sup>。它被激活后作用于 G 蛋白,引发级联反应而完成跨膜信号转导。信号转导中所涉及的信号分子包括蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)、钙通道、钾通道等,

作者简介:徐一清, Email: xuyiqing1994@sina.com,

研究方向:心肌缺血再灌注损伤。

通信作者:陈和平, Email: chenheping69@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81260491, 81460060)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180408.1534.074.html>

(2018-04-08)

这些信号分子进一步激活其下游结构产生一系列反应而达到保护心脏的作用。

## 2.2 减轻钙超载

钙超载在心肌 IR 损伤中是一个重要的危险因素<sup>[7]</sup>,可引起心室舒张不全、酸中毒和心律失常。多项实验研究表明,七氟烷在缺血后处理中通过调节钙代谢、阻止钙超载而发挥降低心肌 IR 损伤的作用。刘悦等<sup>[8]</sup>发现七氟烷后处理组较未作处理的小鼠相比,心肌组织中钠钾泵和钙镁泵的活性升高,可使转入肌浆网和转运到细胞膜外的  $Ca^{2+}$  增多,从而减轻心肌 IR 损伤。同时有研究表明缺血后处理可通过阻滞线粒体钙单向转运体发挥心肌保护作用<sup>[9]</sup>。

## 2.3 激活 PKC 通路

PKC 通路包括  $\alpha$ 、 $\beta$  等亚型<sup>[10]</sup>。如上所述,七氟烷处理可激活 G 蛋白偶联受体介导的信号传导通路,PKC 作为通路中的信号分子,被激活后使钙泵磷酸化并促进细胞内  $Ca^{2+}$  的排出,减轻钙超载。七氟烷还可直接引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多,从而激活 PKC- $\alpha$ , 后者移位到线粒体上,继而上调磷酸化凋亡蛋白 Bcl-2 的水平,抑制心肌细胞凋亡并改善能量代谢<sup>[10]</sup>。也有实验发现,在七氟烷的作用下,PKC- $\beta$  借助  $Na^+/Ca^{2+}$  的逆交换模式转移到心肌纤维膜上从而保留了肌小梁的收缩功能<sup>[11]</sup>,发挥心脏保护功能。

## 2.4 激活再灌注损伤挽救激酶

再灌注损伤挽救激酶(reperfusion injury salvage kinase, RISK)通路包括磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)途径和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)途径。

细胞缺血缺氧时,PI3K 被活化并移位至细胞膜,通过生成第二信使 PIPa,进一步激活细胞内蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)。Yu 等<sup>[12]</sup>证明 PI3K/Akt 信号转导途径的激活参与了七氟烷后处理的心肌保护作用。Akt 下游与心肌保护作用相关的 2 个重要蛋白是糖原合成激酶 3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 和哺乳动物雷帕素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)。GSK-3 $\beta$  可抑制线粒体通透性转换孔开口(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放<sup>[13]</sup>,减轻心肌损伤,而 mTOR 则可激活 P70 核糖体蛋白 S6 激酶,后者通过抑制促凋亡基因 Bad 的活性从而减轻心肌细胞的凋亡。Zhang 等<sup>[14]</sup>发现七氟烷能明显上调 p-Akt、p-GSK3 $\beta$  和 p-mTOR,说明 PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与了七氟烷的心肌保护作用。

ERK1/2 也是七氟烷后处理对缺血再灌注心肌保护作用的机制之一<sup>[15]</sup>,它在心肌缺血时被激活并进入细胞核作用于 NF- $\kappa$ B 等转录因子,参与细胞的增殖和分化。

## 2.5 开放线粒体三磷酸腺苷敏感的钾通道

Liu 等<sup>[16]</sup>发现,开放的线粒体三磷酸腺苷敏感的钾通道(mitochondrial adenosine triphosphate sensitive K channel,

mKATP)是心肌保护的效应器。用特异的 mKATP 阻断剂可以阻断七氟烷诱导的心肌收缩力改善,证明七氟烷的心肌保护作用与 mKATP 的开放密切相关。在生理条件下,心肌 mKATP 是封闭的,七氟烷预处理后的早期缺血阶段,缺氧应激使得 ROS 家族的  $H_2O_2$  激活并在正反馈作用下最终促使 mKATP 开放<sup>[17]</sup>。mKATP 开放后, $K^+$  的大量涌入导致线粒体膜的去极化。而足够的线粒体膜去极化可能降低  $Ca^{2+}$  大量涌入线粒体的驱动力,并因此减轻缺血和再灌注中的线粒体钙超载<sup>[18]</sup>,起到保护心肌的作用。另外,mKATP 的开放还可下调膜电位,促成内源性线粒体 ATP 酶抑制剂 TF138 的联结,减少 ATP 在缺血状态下的消耗<sup>[16]</sup>。

## 2.6 抑制线粒体通透性转换孔开口

线粒体通透性转换孔开口(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)是一种非特异性蛋白复合体孔道,位于线粒体内外膜之间。再灌注早期,分子量小于 1 500D 的物质经不可逆开放的 mPTP 通过线粒体内膜,造成胞内 ATP 水平下降、 $Ca^{2+}$  水平上升、胀亡和凋亡诱导因子释放,最终导致细胞死亡<sup>[20]</sup>。组织中大部分烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)存在于线粒体内。再灌注时,NAD<sup>+</sup> 从灭活且功能障碍的线粒体开放的 mPTP 中流出,被冠脉血流冲刷走。因此,心肌组织中 NAD<sup>+</sup> 的含量越低说明 mPTP 的开放程度越大,心肌 IR 损伤程度越重<sup>[19]</sup>。Cao 等<sup>[20]</sup>发现,与对照组相比,七氟烷后处理组的心肌组织 NAD<sup>+</sup> 含量更高,他认为 NAD<sup>+</sup> 的释放与七氟烷抑制 mPTP 开放有关。此外,NAD<sup>+</sup> 还可能通过增加生成组蛋白/非组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 从而对抗心肌 IR 损伤<sup>[21]</sup>。

## 2.7 抑制炎症介质释放

NF- $\kappa$ B 是转录因子蛋白家族,细胞外信号刺激可诱导 NF- $\kappa$ B 的核定位点暴露并开始炎症介质的基因转录,这些炎症介质包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-10、iNOS、COX2 等。Qiao 等<sup>[22]</sup>发现七氟烷预处理可减小心肌梗面积,如果在预处理前给予 NF- $\kappa$ B 抑制剂可取消此保护作用。此外,Kawamura 等<sup>[23]</sup>以 23 位冠脉分流术后患者为研究对象,发现七氟烷可抑制 IL-6 和 IL-8 的产生,改变抗炎因子的平衡而参与心肌的保护。不仅如此,王琛<sup>[24]</sup>发现七氟烷预处理可上调缺血前 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ,降低再灌注后 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  等上调的幅度,缩小心肌梗范围,说明七氟烷预处理的心肌保护机制可能包括 NF- $\kappa$ B 信号转导通路的负反馈。另外,Heindl 等<sup>[25]</sup>发现在再灌注初期吸入七氟烷可减少中性粒细胞的聚集并保护心脏的功能。

## 2.8 影响 ROS

缺血再灌注时,ROS 的迅速增多超过了机体抗氧化系统的清除能力,致使氧化应激增强,导致细胞损伤<sup>[26]</sup>。廖锦华等<sup>[27]</sup>发现七氟烷预处理在心肌缺血再灌注前诱导 ROS 产生,在缺血再灌注后抑制 ROS 产生。七氟烷预处理可增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物

酶(glutathione peroxidase, GPX)、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性,降低凋亡指数,减小心肌梗范围,在缺血再灌注前给予活性氧清除剂可取消以上作用。我们认为,缺血再灌注前七氟烷预处理诱导产生的 ROS 可能作为一种启动信号促进 SOD、GPX、CAT 的产生,后者通过负反馈抑制再灌注后的 ROS 产生,从而减轻心肌 IR 损伤。另外,低水平的 ROS 还可能具有保护作用,在离体小鼠心脏模型中,细胞内低水平的 ROS 可减轻心室性心搏过速、心室纤维性颤动,降低再灌注性心律失常评分<sup>[28]</sup>。

### 2.9 上调一氧化氮水平

Cao 等<sup>[29]</sup>发现通过七氟烷后处理,可明显缩小心肌梗范围并伴有一氧化氮(nitric oxide, NO)和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)水平上升,同时发现这种心肌保护作用可被一氧化氮合酶抑制剂部分取消。Cao 认为该作用或许与以下几方面相关:①作用于 L 型钙通道而抑制  $Ca^{2+}$  内流;②促进 mKATP 的开放;③借助于抗氧化和抗凋亡;④抑制 mPTP 的开放<sup>[29]</sup>。

综上所述,七氟烷并非作用于单一的位点或者环节实现对 IR 心肌的保护作用,而是多位点、多环节并借助于各位点及环节间的相互作用来对抗心肌 IR 损伤。

## 3 临床研究

心肌缺血再灌注的情况在临床实践中十分常见。在冠状动脉旁路移植术中,运用七氟烷预处理不仅减轻了 IR 时的线粒体外膜损伤和细胞色素 C 损耗,而且缩短了术后患者恢复时间,发挥了显著的心肌保护作用<sup>[30]</sup>,类似的心肌保护作用也在应用了七氟烷的瓣膜手术中出现<sup>[31]</sup>。而在非心脏手术中,七氟烷对心肌是否有保护作用目前仍存在争议<sup>[32]</sup>,但对于伴有冠脉病变的患者施行选择性外周血管手术,运用七氟烷仍有益处,七氟烷组在术后的肌钙蛋白水平低于异丙酚组,同时可减少缺血性事件的累积持续时间及 ST 段压低<sup>[33]</sup>。

## 4 七氟烷在临床中的应用局限与发展方向

关于七氟烷在心肌缺血再灌注中的保护作用,目前国内外的研究主要使用的是动物模型。有研究结果显示挥发性麻醉药并不能显著降低患者术后心脏病发病率和心梗发生率<sup>[34]</sup>。动物模型中七氟烷高效的心肌保护作用在临床中却不十分有效,或许是由于该作用受到许多因素诸如患者年龄<sup>[35]</sup>、性别<sup>[36]</sup>、是否有合并症等的影响。

临床上许多缺血性心脏病患者同时也是罹患糖尿病、高胆固醇血症<sup>[37]</sup>等的高危人群,这可能影响了七氟烷的心肌保护作用。因此,建立合并上述因素的模型,似乎更有实际意义,比如在高胆固醇小鼠模型中,GSK 抑制剂 SB216763 可协助七氟烷发挥对缺血再灌注心肌的保护作用,由此可推测,

针对合并高胆固醇血症的缺血性心脏病患者,GSK 抑制剂协同七氟烷,可能成为一个有效的治疗方案。

在药物作用方式方面,尚不明瞭诸如吸入浓度、给药时机、持续时间等如何影响七氟烷的心肌保护作用。因此亟需加大相关实验研究和临床统计工作。

随着对七氟烷心肌保护作用机制的深入了解,将七氟烷与该机制相关的药物联合应用或许更有利于其发挥保护作用。例如,钙超载是缺血再灌注损伤中的一个重要机制,在七氟烷对缺血心肌的处理中,可同时运用钙通道阻滞剂— $Na^+$ - $H^+$ 交换蛋白及  $Na^+$ - $Ca^{2+}$ 交换蛋白抑制剂,从而协同七氟烷对抗心肌 IR 损伤。

虽然七氟烷对缺血再灌注心肌的处理方式有预处理和后处理 2 种,但是缺血作为一种无法预知的因素,限制了预处理在临床实践中的应用。在未来的研究中,应侧重于后处理。在进一步明确七氟烷对缺血再灌注损伤保护机制的基础上,加强对影响七氟烷心肌保护作用的相关因素的研究。

## 参 考 文 献

- [1] Pasqualin RC, Mostarda CT, Souza LE, et al. Sevoflurane preconditioning during myocardial ischemia-reperfusion reduces infarct size and preserves autonomic control of circulation in rats[J]. Acta Cir Bras, 2016, 31(5): 338-345.
- [2] Zhang YL, Yao YT, Fang NX, et al. Restoration of autophagic flux in myocardial tissues is required for cardioprotection of sevoflurane preconditioning in rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(6): 758-769.
- [3] Dai AL, Fan LH, Zhang FJ, et al. Effects of sevoflurane preconditioning and postconditioning on rat myocardial stunning in ischemic reperfusion injury[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2010, 11(4): 267-274.
- [4] Yao YT, Liu DH, Li LH. Comparison of cardio-protective effects induced by different modalities of sevoflurane preconditioning in isolated rat hearts[J]. Perfusion, 2016, 31(2): 156-163.
- [5] Deyhimy DI, Fleming NW, Brodtkin IG, et al. Anesthetic preconditioning combined with postconditioning offers no additional benefit over preconditioning or postconditioning alone[J]. Anesth Analg, 2007, 105(2): 316-324.
- [6] Lemoine S, Tritapepe L, Hanouz JL, et al. The mechanisms of cardio-protective effects of desflurane and sevoflurane at the time of reperfusion: anaesthetic post-conditioning potentially translatable to humans? [J]. Br J Anaesth, 2016, 116(4): 456-475.
- [7] 李俊平, 郭丽丽, 陈中, 等. 钙超载与心肌缺血再灌注损伤及中药干预策略[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(11): 2168-2173.
- [8] 刘悦, 张瑾, 刘雅, 等. 七氟烷后处理对大鼠心肌缺血再灌注时  $Na^+$ - $K^+$ -ATP 酶和  $Ca^{2+}$ - $Mg^{2+}$ -ATP 酶活性的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30(10): 1179-1181.
- [9] Zhang JY, Cheng K, Lai D, et al. Cardiac sodium/calcium exchanger preconditioning promotes anti-arrhythmic and cardioprotective effects through mitochondrial calcium-activated potassium channel[J]. Int J Clin



- Exp Pathol, 2015, 8(9): 10239-10249.
- [10] 黄秋兰, 陈序. 七氟醚对心脏缺血再灌注的保护作用及机制研究进展[J]. 山东医药, 2012, 52(3): 114-116.
- [11] Bouwman RA, Musters RJ, van Beck-Harmsen BJ, et al. Reactive oxygen species precede PKC- $\delta$  activation independent of adenosine triphosphate-sensitive mitochondrial channel opening in sevoflurane-induced cardioprotection[J]. Anesthesiology, 2004, 100(3): 506-514.
- [12] Yu LN, Yu J, Zhang FJ, et al. Sevoflurane postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in rat isolated hearts via activation of PI3K/Akt signalling and modulation of Bcl-2 family proteins[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2010, 11(9): 661-672.
- [13] Onishi A, Miyamae M, Inoue H, et al. Sevoflurane confers additive cardioprotection to ethanol preconditioning associated with enhanced phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2013, 27(5): 916-924.
- [14] Zhang J, Wang C, Yu S, et al. Sevoflurane postconditioning protects rat hearts against ischemia-reperfusion injury via the activation of PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. Sci Rep, 2014, 4: 7317.
- [15] Xie H, Zhang J, Zhu J, et al. Sevoflurane post-conditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury via activation of the ERK1/2 pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(12): 1504-1513.
- [16] Liu Y, Toshiaki S, O'Rourke B, et al. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection? [J]. Circulation, 1998, 97(24): 2463-2469.
- [17] Jiang MT, Yuri N, Marko L, et al. Isoflurane activates human cardiac mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive K<sup>+</sup> channels reconstituted in lipid bilayers[J]. Anesth Analg, 2007, 105(4): 926-932.
- [18] Jiang JJ, Li C, Li H, et al. Sevoflurane postconditioning affects post-ischaemic myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channel function and apoptosis in ageing rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(5): 552-561.
- [19] 殷明, 乔志刚, 曹建方, 等. 线粒体通透性转换孔介导的肿胀和凋亡对七氟醚后处理保护大鼠心肌缺血再灌注的作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 178-182.
- [20] Cao JF, Xie H, Sun Y, et al. Sevoflurane post-conditioning reduces rat myocardial ischemia reperfusion injury through an increase in NOS and a decrease in phosphorylated NHE1 levels[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(6): 1529-1537.
- [21] Yamamoto T, Byun J, Zhai P, et al. Nicotinamide mononucleotide an intermediate of NAD<sup>+</sup> synthesis, protects the heart from ischemia and reperfusion[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98972.
- [22] Qiao S, Xie H, Wang C, et al. Delayed anesthetic preconditioning protects against myocardial infarction via activation of nuclear factor- $\kappa$ B and upregulation of autophagy[J]. J Anesth, 2013, 27(2): 251-260.
- [23] Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, et al. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006, 20(4): 503-508.
- [24] 王琛. NF- $\kappa$ B 信号通路在七氟烷预处理对大鼠心肌缺血保护机制中的作用[D]. 苏州: 苏州大学, 2011.
- [25] Heindl B, Reichle FM, Zahler S, et al. Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils[J]. Anesthesiology, 1999, 91(2): 521-530.
- [26] Bagheri F, Khorri V, Alizadeh AM, et al. Reactive oxygen species-mediated cardiac-reperfusion injury: mechanisms and therapies[J]. Life Sci, 2016, 165: 43-55.
- [27] 廖锦华, 李健玲, 严彦念, 等. 七氟醚预处理对缺血再灌注大鼠心肌活性氧产生的影响及其发挥心肌保护作用的机制[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(8): 1476-1484.
- [28] Gong JS, Yao YT, Fang NX, et al. Sevoflurane post-conditioning attenuates reperfusion-induced ventricular arrhythmias in isolated rat hearts exposed to ischemia/reperfusion injury[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(6): 6417-6425.
- [29] Rakhit RD, Edwards RJ, Mockridge JW, et al. Nitric oxide-induced cardio-protection in cultured rat ventricular myocytes[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278(4): H1211-1217.
- [30] Sirvinskas E, Kinderyte A, Trumbeckaite S, et al. Effects of sevoflurane vs. propofol on mitochondrial functional activity after ischemia-reperfusion injury and the influence on clinical parameters in patients undergoing CABG surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 2015, 30(7): 590-595.
- [31] 黄旭宁. 七氟烷预处理对 CPB 下行心脏瓣膜手术患者血浆 NT-proBNP 浓度的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [32] Tai W, Shi E, Yan L, et al. Diabetes abolishes the cardioprotection induced by sevoflurane postconditioning in the rat heart in vivo: roles of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and its upstream pathways [J]. Surg Res, 2012, 178(1): 96-104.
- [33] Bassuoni AS, Amr YM. Cardioprotective effect of sevoflurane in patients with coronary artery disease undergoing vascular surgery [J]. Saudi Journal of Anaesthesia, 2012, 6(2): 125-130.
- [34] Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetics agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis [J]. Br J Anaesth, 2006, 97(2): 127-136.
- [35] Li H, Zhou C, Chen D, et al. Failure to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury with sevoflurane postconditioning in old rats in vivo [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2013, 57(8): 1024-1031.
- [36] Zheng ZP, Yang MJ, Zhang FJ, et al. Gender-related difference of sevoflurane postconditioning in isolated rat hearts: focus on phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signaling [J]. J Surg Res, 2011, 170(1): 3-9.
- [37] Ma LL, Zhang FJ, Qian LB, et al. Hypercholesterolemia blocked sevoflurane-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury by alteration of the MG53/RISK/GSK3 $\beta$  signaling [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 3671-3678.

(责任编辑: 张辉洁)