

严琳,李亚萍,王冬,等. 基于自噬探讨芬太尼复合丙泊酚对大鼠心脏缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(4): 22-28.

Yan L, Li YP, Wang D, et al. The effects of fentanyl combined with propofol on heart ischemia-reperfusion injury in rats via autophagy [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(4): 22-28.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 04. 004

## 基于自噬探讨芬太尼复合丙泊酚对大鼠心脏缺血再灌注损伤的影响

严琳,李亚萍,王冬,贾文琴,阎文军\*

(甘肃省人民医院麻醉手术科,兰州 730000)

**【摘要】 目的** 基于自噬探讨芬太尼复合丙泊酚对大鼠心脏缺血再灌注(I/R)损伤的影响。**方法** 健康雄性 SPF 级 SD 大鼠 30 只,随机分为 5 组:假手术组、模型组、芬太尼治疗组、丙泊酚治疗组和芬太尼+丙泊酚治疗组。除假手术组外,其余大鼠均建立心肌缺血再灌注损伤模型,芬太尼治疗组、丙泊酚治疗组和芬太尼+丙泊酚治疗组在造模前分别用 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼、50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚以及 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼复合 50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚预处理。实验结束后 30 min 处死大鼠,取心脏组织做后续检测。通过 HE 和 TUNEL 染色观察大鼠心脏组织病理损伤,TTC 染色观察大鼠心肌梗塞面积,电镜观察心肌自噬泡的形成情况,Western blot 检测自噬相关蛋白 Beclin1、ATG5 和 LC3B 的表达情况。**结果** 与假手术组相比,模型组大鼠心肌病理变化损伤严重,心脏细胞凋亡与梗死面积百分比升高,心肌细胞线粒体发生肿胀及自噬相关蛋白 Beclin1、ATG5 和 LC3B-II 表达增加;与模型组相比,20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼、50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚以及 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼复合 50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚预处理均显著减少了 I/R 大鼠心肌病理损伤,降低了心脏细胞凋亡与梗死面积百分比,并减轻了心肌细胞线粒体肿胀程度及降低了自噬相关蛋白 Beclin1、ATG5 和 LC3B-II 的表达,20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼复合 50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚预处理在其中的表现最好,而芬太尼和丙泊酚之间没有显著差异。**结论** 芬太尼和丙泊酚均能抑制心肌细胞自噬和线粒体肿胀,同时减轻心肌 I/R 损伤,20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼与 50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚对心肌 I/R 损伤的治疗效果没有显著差异,此外,芬太尼和丙泊酚联合使用对心肌 I/R 损伤有协同作用。

**【关键词】** 心肌缺血再灌注;芬太尼;丙泊酚;自噬;线粒体肿胀

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 04-0022-07

## The effects of fentanyl combined with propofol on heart ischemia-reperfusion injury in rats via autophagy

YAN Lin, LI Yaping, WANG Dong, JIA Wenqin, YAN Wenjun\*

(Department of Anesthesia Operation, Gansu Province People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of fentanyl combined with propofol on cardiac autophagy and cardiac ischemia reperfusion injury (I/R) in rats. **Methods** Thirty healthy male SPF SD rats were randomly divided into five groups: the sham group, model group, fentanyl group, propofol group and fentanyl+propofol group. The I/R model was established for all groups except the sham group. The fentanyl group, propofol group and fentanyl+propofol treatment group were pretreated with 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  fentanyl, 50  $\text{mg}/\text{kg}$  propofol and 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  fentanyl combined with 50  $\text{mg}/\text{kg}$  propofol,

[基金项目] 2019 国家自然科学基金(81860233)。

[作者简介] 严琳(1986—),女,硕士,主治医师,研究方向:围术期麻醉。E-mail:yanlingssrmyy@163.com

[通信作者] 阎文军(1971—),女,博士,主任医师,研究方向:脑保护方向。E-mail:wenjunyangssrmyy@163.com

respectively. After 30 min, the rats were sacrificed and heart tissue was collected for analyses. HE and TUNEL staining were used to observe the pathological injury of rat heart tissue, TTC staining was used to observe the area of myocardial infarction and electron microscopy was used to observe mitochondrial structure. Western blot was used to detect the expression of autophagy-related proteins Beclin1, ATG5 and L3B. **Results** Myocardial pathological changes were observed in the model group but not the sham group; in addition, the percentage of cardiac cell apoptosis and infarct area were increased, mitochondrial swelling in myocardial cells was observed and the expression of autophagy-related proteins Beclin1, ATG5 and L3B-II were increased. Treatment of 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  fentanyl, 50 mg/kg propofol and 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  fentanyl combined with 50 mg/kg propofol pretreatment significantly reduced myocardial pathological injury, cardiac apoptosis and percentage of infarct area in I/R rats. The treatments alleviated mitochondrial swelling in myocardial cells and decreased the expression of autophagy-related proteins Beclin1, ATG5 and L3B-II. Pretreatment of 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  fentanyl combined with 50 mg/kg propofol showed the best performance among the three treatments; there was no significant difference between fentanyl and propofol. **Conclusions** Both fentanyl and propofol inhibit autophagy, alleviate mitochondrial swelling and reduce myocardial I/R injury. There was not a significantly different effect between 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  fentanyl and 50 mg/kg propofol in the treatment of myocardial I/R injury. In addition, the combination of fentanyl and propofol had a synergistic effect on myocardial I/R injury.

**【Keywords】** myocardial ischemia reperfusion; fentanyl; propofol; autophagy; autophagosome

心肌缺血是世界上最常见围术期死亡的原因。目前心肌缺血的主要治疗方法是及时再灌注。然而,再灌注方法使心肌更容易受到严重损伤,称为心肌缺血再灌注损伤(I/R),这限制了再灌注治疗的发展<sup>[1]</sup>。芬太尼(fentanyl)作为阿片受体激动剂,作用于边缘系统与情绪有关的阿片类受体,有消除紧张和焦虑的作用。由于具有镇痛效价高、降低心肌氧耗及无组胺释放的优势,目前已广泛应用于手术前诱导、术中维持以及术后的镇静与镇痛,已基本取代吗啡。丙泊酚(propofol)具有起效快、苏醒迅速的特点,目前已是临床上常用的静脉麻醉药物。研究表明,芬太尼及丙泊酚可抑制 NF- $\kappa\text{B}$  的过度产生,从而减轻组织器官缺血/再灌注损伤的作用<sup>[2]</sup>。自噬在心肌 I/R 中是把双刃剑:在缺血时,自噬保护心肌,但过度自噬在再灌注时损害心肌<sup>[3]</sup>。然而目前关于芬太尼以及丙泊酚二者单独使用对心肌缺血再灌注损伤的保护效果如何以及联合应用在心肌缺血再灌注损伤中是否优于单纯使用芬太尼或丙泊酚尚不清楚。因此,本研究基于自噬作用,探究芬太尼、丙泊酚及其联合使用对心肌缺血再灌注损伤的治疗作用,为进一步明确其具体机制提供参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

健康雄性 SPF 级 SD 大鼠 30 只,8 周龄,( $250 \pm 20$ )g,购于成都达硕生物有限公司[SCXK(川)2020-030]。实验在甘肃中医药大学[SYXK(甘)2021-

0004]进行,整个实验饲养条件为自由采食及饮水,12 h/12 h 光照/黑暗条件下正常饲养,温度约( $22 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ 。本研究的动物实验经甘肃省人民医院医学伦理委员会批准(IACUC-2021-248),并遵守审批内容实施,实验符合 3R 原则。

### 1.2 主要试剂与仪器

TUNEL 试剂盒(Vazyme,南京,中国,No.A112-01);TTC 试剂(Sangon,上海,中国,No.298-96-4);LC3B(ab192890)、Beclin1(ab210498)、ATG5(ab108327)、 $\beta$ -actin(ab8226)抗体均购自 Abcam 公司(Cambridge,美国)。CKX41 光学显微镜(170 Olympus, Tokyo, 日本);EM-1400PLUS 透射电镜(JEOL, Tokyo, 日本)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 实验分组与造模

##### (1) I/R 造模

造模方法根据已有报道进行造模<sup>[4]</sup>,具体步骤为:各组大鼠均腹腔注射 1%戊巴比妥钠 60 mg/kg 麻醉,固定于实验台。胸部剃毛、常规消毒。然后将气管插管后接入动物呼吸机通气,通气频率为每分钟 60~80 次,潮气量 5 mL。于左锁骨中线第 4 肋间开胸,暴露心脏,用尼龙线结扎左冠状动脉前降支 30 min,后松开结扎线再灌注 2 h,建立心肌缺血再灌注损伤大鼠模型。

##### (2) 实验分组

将 30 只大鼠随机分为 5 组,每组 6 只大鼠:假手术组(Sham)、模型组(Model)、芬太尼治疗组(Fentanyl)、丙泊酚治疗组(Propofol)和芬太尼+丙

泊酚治疗组(Fentanyl+propofol)。模型组只行左冠状动脉前降支结扎 30 min,芬太尼治疗组结扎前给予 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼,之后结扎 30 min;丙泊酚治疗组结扎前给予 50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚,芬太尼+丙泊酚治疗组给予 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼以及 50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚后结扎 30 min。假手术组按照 L/R 造模中同样的方式打开胸腔,不进行左冠状动脉前降支结扎和药物治疗,其余处理与 L/R 造模处理方法一致(与其余 4 组时间相同)。实验完成后,处死,迅速取出大鼠心脏用于后续检测。

### 1.3.2 检测指标

#### (1) HE 染色

将心脏组织用 4% 多聚甲醛固定后,石蜡块包埋、脱水、切片,然后分别用苏木精和伊红染色,通过光学显微镜观察染色结果。

#### (2) TUNEL 染色

采用 TUNEL 试剂盒对心脏组织凋亡进行检测。Proteinase K 和 2% 过氧化氢修复后,将心脏切片与 50  $\mu\text{L}$  末端脱氧核苷酸转移酶反应混合物在 37 $^{\circ}\text{C}$  黑暗环境中覆盖 60 min。然后用 SSC 溶液停止 15 min,最后用 DAPI 染色对细胞核进行染色,在 488 nm 的激发光照射下可视化。

#### (3) TTC 染色

收集新鲜心脏,其切成 2~3 mm 的切片,将切片在 1% 2,3,5-三苯基氯化四唑(TTC)溶液中于 37 $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 20 min。使用 Image J 软件拍摄和分析图像。

#### (4) 电镜

将新鲜心脏组织用 PBS 清洗后,先固定在冰冷 3% 戊二醛溶液中,然后用 1% 四氧化锇再固定。脱水切片后,先用醋酸铀染色 10 min,再用枸橼酸铅染色 1 min,室温下染色,TEM-1400PLUS 透射电镜观察。

#### (5) Western blot

使用蛋白提取试剂盒提取心脏组织中总蛋白,通过 BCA 蛋白试剂盒测定总蛋白含量。接下来采用 SDS-PAGE 分离蛋白,将蛋白质转 PVDF 膜上,置于 4 $^{\circ}\text{C}$  下添加一抗 LC3B、Beclin1、ATG5 与  $\beta$ -actin 抗体(1:500),孵育过夜。洗涤后添加对应的二抗(1:5000),常温下孵育 2 h。以  $\beta$ -actin 为内参,对 LC3B、Beclin1、ATG5 蛋白水平进行定量分析。

### 1.4 统计学方法

所有数据采用 GraphPAD 8 软件进行处理,结

果用平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示两组之间比较采用非配对  $T$  检验,3 组及以上比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 方法检验, $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 芬太尼复合丙泊酚对心脏缺血再灌注大鼠心脏组织病理损伤的作用

假手术组大鼠心脏组织结构清晰,心肌纤维形态正常,间质内无炎性细胞浸润,细胞凋亡数目极少;跟假手术组相比,模型组大鼠出现多量心肌纤维坏死,胞核溶解消失,坏死区域或间质见炎性细胞浸润,亦见出血,少量红细胞溢出,此外还见细胞大量凋亡。与模型组相比,芬太尼治疗组、丙泊酚治疗组和芬太尼+丙泊酚治疗组均减少了模型大鼠的心肌纤维坏死、炎性细胞浸润、出血及细胞凋亡,其中芬太尼+丙泊酚治疗在 3 个治疗组中表现了最好的治疗效果,芬太尼治疗与丙泊酚治疗之间没有显著差异,见图 1。

### 2.2 TTC 染色观察大鼠心肌梗塞面积

TTC 染色结果表明,假手术组大鼠未发生心肌梗塞,而通过缺血再灌注造模后,模型组大鼠心脏出现心肌梗塞;与模型组相比,芬太尼治疗组、丙泊酚治疗组和芬太尼+丙泊酚治疗组大鼠心肌梗塞面积显著减少,并且 3 个治疗组中,芬太尼+丙泊酚治疗组大鼠心肌梗塞面积减少最显著,而芬太尼治疗组与丙泊酚治疗组之间没有显著差异,见图 2。

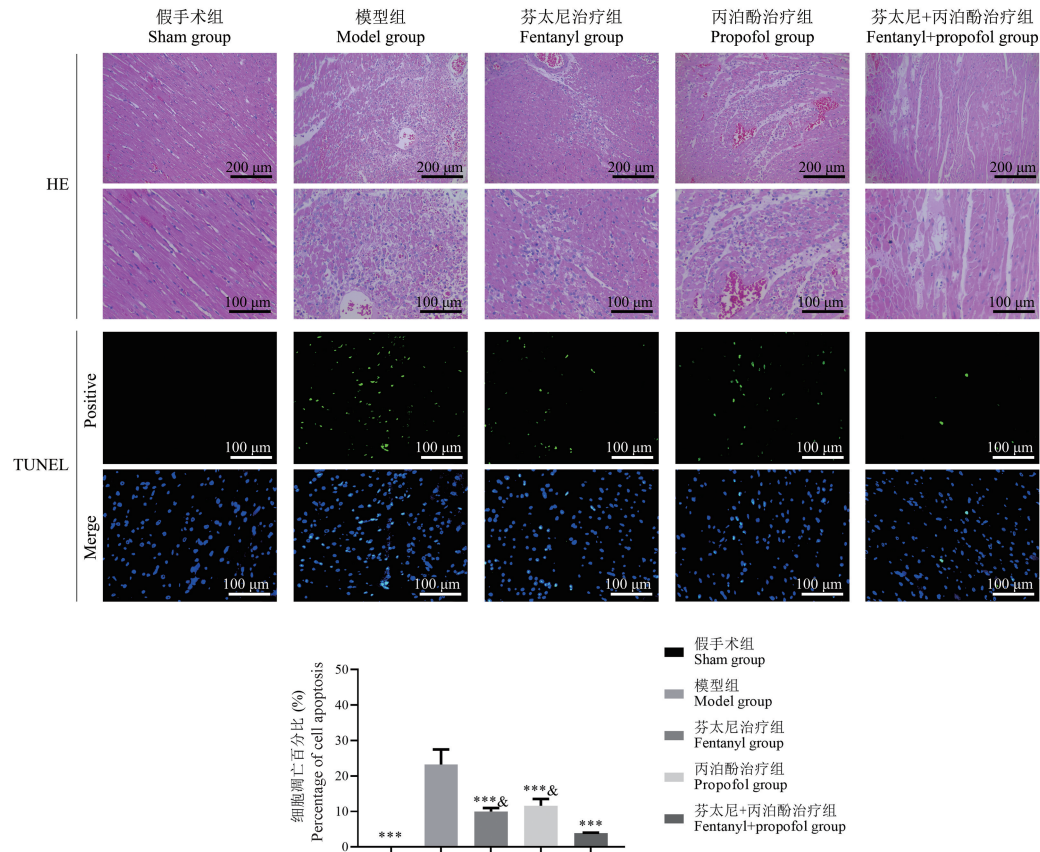
### 2.3 透射电镜观察大鼠心肌线粒体结构

透射电镜结果表明,假手术组大鼠心肌细胞形态结构较正常,肌原纤维排列整齐,暗带、Z 线及 M 线清晰平直,线粒体形态结构正常。模型组大鼠心肌细胞的多数线粒体发生肿胀,嵴断裂、溶解,甚至消失。与模型组相比,芬太尼治疗组、丙泊酚治疗组和芬太尼+丙泊酚治疗组大鼠心肌细胞的线粒体肿胀程度减轻,其中芬太尼+丙泊酚治疗组的线粒体肿胀改善程度最显著,芬太尼治疗组和丙泊酚治疗组之间没有显著差异,见图 3。

### 2.4 Western blot 检测大鼠心脏组织自噬相关蛋白的表达

Western blot 检测自噬相关蛋白的结果如图 4 所示,与假手术组大鼠相比,模型组大鼠心脏组织 Beclin1、ATG5 和 LC3B-II 的蛋白表达以及 LC3B-II/LC3B-I 比值显著升高,LC3B-I 蛋白表达显著减



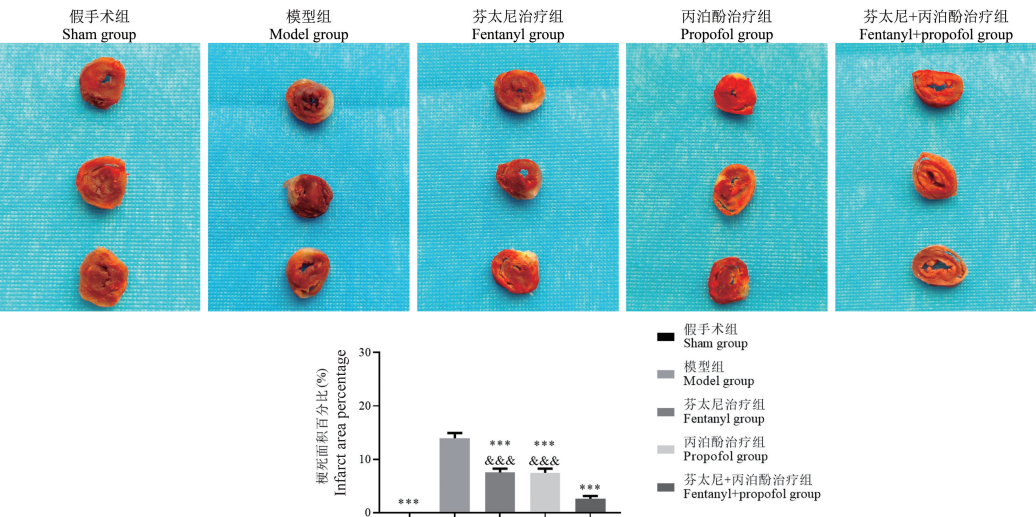


注:与模型组比较,\*\*\*  $P < 0.001$ ;与芬太尼+丙泊酚治疗组比较, &  $P < 0.05$ 。

图 1 通过 HE 和 TUNEL 染色观察大鼠心脏组织病理损伤

Note. Compared with model group, \*\*\*  $P < 0.001$ . Compared with fentanyl+propofol group, &  $P < 0.05$ .

Figure 1 HE and TUNEL staining were used to observe the pathological damage of rat heart tissue



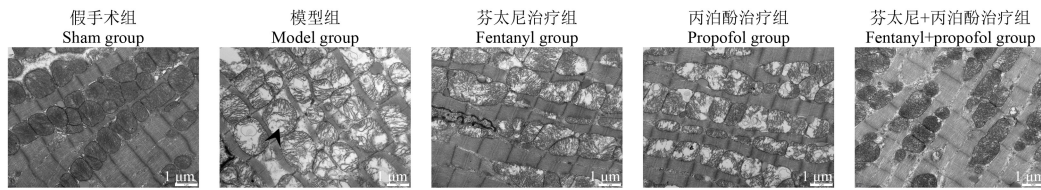
注:与模型组比较,\*\*\*  $P < 0.001$ ;与芬太尼+丙泊酚治疗组比较, &&&  $P < 0.001$ 。

图 2 TTC 染色观察大鼠心肌梗塞

Note. Compared with model group, \*\*\*  $P < 0.001$ . Compared with fentanyl+propofol group, &&&  $P < 0.001$ .

Figure 2 TTC staining was used to observe myocardial infarction in rats



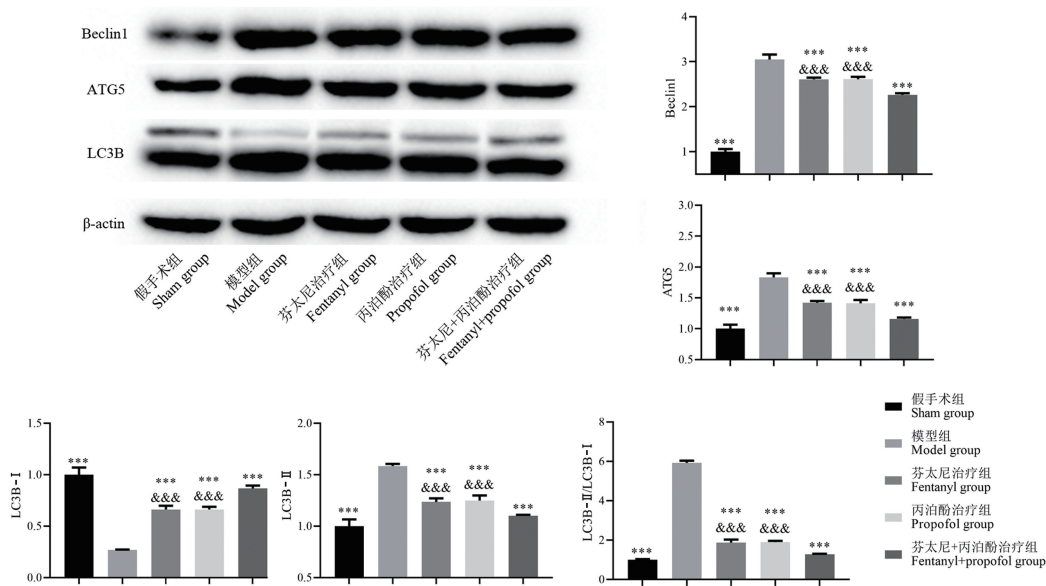


注:黑色箭头:线粒体肿胀。

图 3 透射电镜观察心肌线粒体结构

Note. Black arrow, Mitochondrial swelling.

Figure 3 Structure of myocardial mitochondria and the formation of autophagy vacuoles were observed by transmission electron microscopy



注:与模型组比较,\*\*\*  $P < 0.001$ ;与芬太尼+丙泊酚治疗组比较,&&&  $P < 0.001$ 。

图 4 Western blot 检测大鼠心脏组织自噬相关蛋白的表达

Note. Compared with model group, \*\*\*  $P < 0.001$ . Compared with fentanyl+propofol group, &&&  $P < 0.001$ .

Figure 4 Expression of autophagy related proteins were detected by western blot in rat heart tissue

少,表明缺血再灌注激活了大鼠心脏组织的自噬;与模型组相比,芬太尼治疗组、丙泊酚治疗组和芬太尼+丙泊酚治疗组大鼠心脏组织 Beclin1、ATG5 和 LC3B-II 的蛋白表达以及 LC3B-II/LC3B-I 比值显著降低,LC3B-I 蛋白表达显著增加,表明芬太尼治疗、丙泊酚治疗和芬太尼+丙泊酚治疗均有效降低 I/R 大鼠的心脏组织自噬,其中芬太尼+丙泊酚治疗表现最好,芬太尼治疗与丙泊酚治疗之间没有显著差异。

### 3 讨论

尽管对 I/R 损伤的研究历史悠久,但研究人员仍在不断尝试进一步研究这一现象。目前认为细胞凋亡是缺血再灌注损伤引起细胞死亡的主要原因<sup>[5-6]</sup>。有报道表明芬太尼、丙泊酚可通过抑制细

胞凋亡作用进而减轻大鼠的 I/R 损伤<sup>[7-8]</sup>。我们研究发现,单独使用 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼、50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚及其联合使用均能有效减少缺血再灌注引起的心脏细胞凋亡,减轻心脏组织的损伤;其中,20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼和 50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚对 I/R 损伤的治疗效果之间没有显著差异,而 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼与 50  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚联合使用比他们的单独使用疗效更好,说明芬太尼与丙泊酚对抑制 I/R 损伤有协同作用。

心肌梗死面积大小也是评价 I/R 损伤疗效的重要指标之一。已有研究表明,20  $\text{mg}/\text{kg}$ , 40  $\text{mg}/\text{kg}$  和 60  $\text{mg}/\text{kg}$  丙泊酚能有效减少 I/R 大鼠心肌梗死面积、心脏内膜出血和炎性细胞浸润,提示丙泊酚可一定程度改善大鼠心肌再灌注心肌病理损伤<sup>[9]</sup>。此外,李方江等<sup>[10]</sup>研究表明 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼能有效减少兔 I/R 损伤心肌梗死面积,并有效减少心率失

常的发生率。然而,丙泊酚与芬太尼联合使用是否对 I/R 损伤心肌梗死有更好的治疗效果尚不清楚。我们研究表明,20  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼和 50  $\text{mg/kg}$  丙泊酚均对 I/R 大鼠心肌梗死有显著的治疗效果,但两者的治疗效果并没有显著差异;进一步地,我们研究还发现 20  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼和 50  $\text{mg/kg}$  丙泊酚联合使用对 I/R 大鼠心肌梗死的治疗效果优于它们的单独使用,说明芬太尼与丙泊酚对 I/R 损伤心肌梗死的治疗有协同作用。

线粒体是急性 I/R 发作后心肌细胞命运的关键决定因素。特别是,急性 I/R 会诱导线粒体通透性转换孔(MPTP)的开放,这是一种通过解偶联氧化磷酸化并导致线粒体肿胀来介导心肌细胞凋亡的事件<sup>[11-12]</sup>。因此我们推测芬太尼和丙泊酚通过改善线粒体损伤减少心肌细胞凋亡。本研究结果表明:20  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼和 50  $\text{mg/kg}$  丙泊酚均显著抑制了 I/R 大鼠的心肌细胞线粒体肿胀,两者之间并没有显著差异;此外 20  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼和 50  $\text{mg/kg}$  丙泊酚联合使用对抑制 I/R 大鼠心肌细胞线粒体肿胀比它们单独使用有更好的作用。这些结果表明,芬太尼和丙泊酚均可以抑制 I/R 损伤引起的心肌细胞线粒体肿胀,从而减少细胞凋亡,并且芬太尼和丙泊酚对抑制 I/R 损伤引起的心肌细胞线粒体肿胀有协同作用。

自噬是一种生理过程,细胞中受损的蛋白质或细胞器会被隔离在自噬体内,然后与溶酶体融合进行降解<sup>[13]</sup>。研究表明,肿胀的线粒体失去线粒体膜电位( $\Delta\Psi_m$ ),启动 PINK1-PRKN 通路进行自噬<sup>[14]</sup>。然而,过度的自噬会促进细胞死亡和凋亡<sup>[15-17]</sup>,尤其是心肌细胞和内皮细胞。在某些情况下,自噬失调和持续的自噬会抑制细胞增殖,甚至加速心肌细胞死亡和凋亡<sup>[18-19]</sup>,而心肌再灌注损伤是过度自噬的结果<sup>[20]</sup>。同时,功能失调的自噬也会加重线粒体氧化应激和损伤<sup>[21]</sup>。此前有研究表明,异丙酚通过调控自噬相关基因抑制心肌凋亡,减轻 I/R 损伤<sup>[22-23]</sup>。为进一步地探究芬太尼、丙泊酚及其联合使用对 I/R 损伤心肌自噬的调节作用,我们对自噬相关蛋白进行了检测。ATG5 作为 ATG12-ATG5-ATG16 复合物的一部分,在自噬囊泡形成中必不可少<sup>[24-25]</sup>。ATG12-ATG5-ATG16 复合物定位于膜外表面,使 ATG8(LC3)与磷脂酰乙醇胺(PE)结合形成 ATG8-PE 复合物,促进自噬膜的伸长、闭合并形成自噬体和溶酶体<sup>[24]</sup>,而自噬体与溶酶体的融合需

要 Beclin1 介导<sup>[26-27]</sup>。我们的研究显示,20  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼和 50  $\text{mg/kg}$  丙泊酚抑制了 I/R 中心脏组织 Beclin1、ATG5 和 LC3B-II 的蛋白表达,降低了 LC3B-II/LC3B-I 的比值,增加了 LC3B-I 蛋白的表达,表明芬太尼与丙泊酚对 I/R 心肌细胞自噬有抑制作用,此外,本研究也表明了芬太尼与丙泊酚对 I/R 心肌细胞自噬抑制的协同作用。

我们的研究发现芬太尼和丙泊酚都能抑制自噬,同时减轻线粒体肿胀改善 I/R 大鼠心肌细胞损伤,其中芬太尼与丙泊酚有协同作用,但芬太尼与丙泊酚对改善 I/R 心肌细胞损伤的协同作用仅做了一个初步探索,其具体机制及最佳配比还需进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Wang Y, Chen Z, Li Y, et al. Low density lipoprotein receptor related protein 6 (LRP6) protects heart against oxidative stress by the crosstalk of HSF1 and GSK3 $\beta$  [J]. Redox Biol, 2020, 37: 101699.
- [2] 温文, 郭光伟, 黄志刚, 等. 芬太尼联合丙泊酚对大鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国现代医生, 2014, 52 (15): 10-13.
- [3] Ji W, Wan T, Zhang F, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 protects against lipopolysaccharide-induced myocardial injury by suppressing mitophagy [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 641058.
- [4] Cao S, Sun Y, Wang W, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition protects against myocardial ischaemia/reperfusion injury via suppressing mitophagy [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23 (10): 6897-6906.
- [5] Han X, Shi H, Liu K, et al. Protective effect of gastrodin on myocardial ischemia-reperfusion injury and the expression of Bax and Bcl-2 [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(6): 4389-4394.
- [6] Cheng Z, Liu L, Wang Z, et al. Hypoxia activates src and promotes endocytosis which decreases MMP-2 activity and aggravates renal interstitial fibrosis [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (2): 581.
- [7] Xie LJ, Huang JX, Yang J, et al. Propofol protects against blood-spinal cord barrier disruption induced by ischemia/reperfusion injury [J]. Neural Regen Res, 2017, 12(1): 125-132.
- [8] Xu Q, Li QG, Fan GR, et al. Protective effects of fentanyl preconditioning on cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rats [J]. Braz J Med Biol, 2017, 50(2): e5286.
- [9] 张剑锋, 王平, 刘维. 丙泊酚对心肌再灌注大鼠的保护作用 [J]. 中国公共卫生, 2020, 36(9): 1313-1317.
- [10] 李方江, 张文婷, 李清, 等. 芬太尼联合山莨菪碱后处理对兔心肌缺血再灌注心肌梗死面积和血流动力学及心律失常的影响 [J]. 中国医药, 2014, 9(10): 1419-1423.

- [11] Ong SB, Dongworth RK, Cabrera-Fuentes HA, et al. Role of the MPTP in conditioning the heart-translatability and mechanism [J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(8): 2074–2084.
- [12] Singh R, Dubey V, Wolfson D, et al. Quantitative assessment of morphology and sub-cellular changes in macrophages and trophoblasts during inflammation [J]. Biomed Opt Express, 2020, 11(7): 3733–3752.
- [13] Mizushima N. Physiological functions of autophagy [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2009, 335: 71–84.
- [14] Zhou Y, Long Q, Wu H, et al. Topology-dependent, bifurcated mitochondrial quality control under starvation [J]. Autophagy, 2020, 16(3): 562–574.
- [15] Gao C, Wang R, Li B, et al. TXNIP/Redd1 signalling and excessive autophagy: a novel mechanism of myocardial ischaemia/reperfusion injury in mice [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(3): 645–657.
- [16] Menzie-Sudaram JM, Modi J, Xu H, et al. Granulocyte-colony stimulating factor gene therapy as a novel therapeutics for stroke in a mouse model [J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1): 99.
- [17] Ye J, Xue M, Liu YM, et al. Diosbulbin B-induced mitochondria-dependent apoptosis in L-02 hepatocytes is regulated by reactive oxygen species-mediated autophagy [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 676.
- [18] Zeng M, Wei X, Wu Z, et al. Simulated ischemia/reperfusion-induced p65-Beclin 1-dependent autophagic cell death in human umbilical vein endothelial cells [J]. Sci Rep, 2016, 6: 37448.
- [19] Wang S, Wang C, Yan F, et al. N-Acetylcysteine attenuates diabetic myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting excessive autophagy [J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 9257291.
- [20] Thapalia BA, Zhou Z, Lin X. Autophagy, a process within reperfusion injury: an update [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12): 8322–8341.
- [21] Chung C, Seo W, Silwal P, et al. Crosstalks between inflammasome and autophagy in cancer [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 100.
- [22] Yoon JY, Baek CW, Kim EJ, et al. Propofol protects against oxidative-stress-induced COS-7 cell apoptosis by inducing autophagy [J]. J Dent Anesth Pain Med, 2017, 17(1): 37–46.
- [23] Lu Y, Wang S, Cai S, et al. Propofol-induced miR-20b expression initiates endogenous cellular signal changes mitigating hypoxia/re-oxygenation-induced endothelial autophagy *in vitro* [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8): 681.
- [24] Li W, Zhang L. Regulation of ATG and autophagy initiation [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206: 41–65.
- [25] Bechelli J, Rumfield CS, Walker DH, et al. Subversion of host innate immunity by rickettsia australis via a modified autophagic response in macrophages [J]. Front Immunol, 2021, 12: 638469.
- [26] Wesselborg S, Stork B. Autophagy signal transduction by ATG proteins: from hierarchies to networks [J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(24): 4721–4757.
- [27] Cheng Z, Zhu Q, Dee R, et al. Focal adhesion kinase-mediated phosphorylation of beclin1 protein suppresses cardiomyocyte autophagy and initiates hypertrophic growth [J]. J Biol Chem, 2017, 292(6): 2065–2079.

[收稿日期]2021-09-28