

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.02.005

文章编号: 1005-8982 (2025) 02-0026-06

实验研究·论著

右美托咪定通过 AMPK/Sirt1 信号通路对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及其机制研究*

梁毅, 陈燕桦, 黎杏梅, 周丽芳, 何芳, 卢伊芝

(广西医科大学第一附属医院, 广西南宁 530021)

摘要: **目的** 探讨右美托咪定通过调控腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) /沉默信息调节因子-1 (Sirt1) 信号通路对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注(I/R)损伤的作用和机制研究。**方法** 选取48只健康雄性SD大鼠,应用链脲佐菌素成功复制糖尿病模型,按照随机数字表法分为假手术组(Sham组)、心肌缺血/再灌注组(I/R组)、右美托咪定+I/R组(DEX组)、右美托咪定+I/R+AMPK抑制剂Compound C组(CC组),每组12只。I/R组、DEX组、CC组结扎糖尿病大鼠冠状动脉左前降支缺血30 min、再灌注120 min复制心肌I/R模型,Sham组仅开胸不结扎。通过酶联免疫吸附试验检测大鼠血浆肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平,TTC染色检测心肌梗死情况,苏木精-伊红染色观察心肌组织病理学变化,Western blotting检测心肌组织p-AMPK、AMPK、Sirt1、凋亡相关蛋白(Bcl-2、Bax)的表达。**结果** I/R组CK-MB、TNF- α 和IL-6较Sham组高($P < 0.05$),DEX组CK-MB、TNF- α 和IL-6较I/R组低($P < 0.05$),CC组TNF- α 、IL-6较DEX组高($P < 0.05$)。TTC染色结果示,Sham组心肌组织大部分被染成砖红色,I/R组、DEX组、CC组心肌组织被染成不同程度的灰白色,以I/R组最为明显。I/R组心肌梗死面积占比较Sham组增大($P < 0.05$),DEX组较I/R组减小($P < 0.05$),DEX组与CC组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。HE染色结果示,Sham组心肌细胞形态、结构完整,排列整齐,未见明显的细胞变性、坏死和炎症浸润,心肌纤维排列规整,结构清晰。与Sham组比较,I/R组心肌细胞排列不规则,细胞水肿明显,可见心肌细胞坏死,胞核碎裂或溶解,部分胞质溶解呈嗜酸性均质状,周围伴有出血,可见少量炎症细胞浸润,肌纤维不连续且间隙不等。与I/R组比较,DEX组和CC组心肌细胞排列较为整齐,细胞水肿程度减小,未见明显的炎症细胞浸润,心肌纤维排列相对规整,其中DEX组改善较为明显。I/R组心肌组织p-AMPK/AMPK、Sirt1较Sham组升高($P < 0.05$),Bcl-2/Bax较Sham组降低($P < 0.05$);DEX组较I/R组升高($P < 0.05$),CC组较DEX组降低($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定可能通过激活AMPK/Sirt1信号通路减轻糖尿病大鼠心肌I/R损伤。

关键词: 糖尿病;右美托咪定;心肌缺血/再灌注;AMPK;Sirt1

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Effects and mechanisms of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats via the AMPK/Sirt1 signaling pathway*

Liang Yi, Chen Yan-hua, Li Xing-mei, Zhou Li-fang, He Fang, Lu Yi-zhi

(The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects and mechanisms of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury in diabetic rats via the AMPK/Sirt1 signaling pathway. **Methods** Forty-eight healthy male SD rats were used to successfully establish diabetic models using streptozotocin, and were divided into

收稿日期: 2024-09-13

* 基金项目: 广西自然科学基金面上项目(No:2024GXNSFAA010015)

[通信作者] 陈燕桦, E-mail: 402009694@qq.com

the sham operation group (sham group), myocardial I/R group (I/R group), dexmedetomidine + I/R group (DEX group), and dexmedetomidine + I/R + AMPK inhibitor Compound C group (CC group) by the random number table method, with 12 rats in each group. The myocardial I/R model was established by ligation of the left anterior descending coronary artery of diabetic rats in the I/R group, DEX group and CC group for 30 min of ischemia and 120 min of reperfusion, while the rats in the sham group only underwent thoracotomy without artery ligation. The levels of creatine kinase isoenzyme (CK-MB), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) in plasma of rats were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. TTC staining was used to detect the myocardial infarction area. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathological changes of myocardial tissues, and Western blotting was used to detect the protein expressions of p-AMPK, AMPK, Sirt1 and apoptosis-related proteins (Bcl-2, Bax) in myocardial tissues. **Results** The levels of CK-MB, TNF- α and IL-6 in the I/R group were higher than those in the sham group ($P < 0.05$), those in the DEX group were lower compared with the I/R group ($P < 0.05$), and those in the CC group were higher compared with the DEX group ($P < 0.05$). TTC staining results showed that most of the myocardial tissues in the sham group were stained brick red, while those in the I/R, DEX, and CC groups were stained various shades of gray, with the I/R group being the most obvious. The myocardial infarction area in the I/R group was larger than that in the sham group ($P < 0.05$), that in the DEX group was smaller compared with the I/R group ($P < 0.05$), and that was no different between the DEX group and the CC group ($P > 0.05$). The HE staining results revealed intact morphology and structure as well as orderly arrangement of myocardial cells, no obvious cellular degeneration, necrosis or inflammatory infiltration, and well-organized myocardial fibers with clear structures. Compared to the sham group, myocardial cells in the I/R group showed irregular arrangement, marked cellular edema, evident myocardial cell necrosis with nuclear fragmentation or karyolysis, and partial cytoplasmic disintegration with eosinophilic and homogenous changes, accompanied by hemorrhages and mild inflammatory cell infiltration as well as discontinuous myocardial fibers with variable intercellular spaces. Compared to the I/R group, myocardial cells in both the DEX and CC groups showed more regular arrangement, reduced cellular edema, and no significant inflammatory cell infiltration. Myocardial fibers were arranged relatively orderly, with the DEX group showing more marked improvement. The protein expressions of p-AMPK/AMPK and Sirt1 in myocardial tissues were increased but those of Bcl-2/Bax were decreased in the I/R group compared with the sham group ($P < 0.05$), in the DEX group compared with the I/R group ($P < 0.05$), and in the CC group compared with the DEX group ($P < 0.05$). **Conclusions** Dexmedetomidine may alleviate I/R injury in diabetic rats by activating the AMPK/Sirt1 signaling pathway.

Keywords: diabetes; dexmedetomidine; myocardial ischemia/reperfusion; AMPK; Sirt1

冠心病是目前常见的严重危害全球健康的心血管疾病^[1]。冠状动脉急性闭塞引发心肌缺血,为减轻心肌损伤需要尽早实现再灌注治疗。然而,缺血心肌在血运重建过程中可能发生缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤,导致心肌损伤进一步加重^[2]。研究表明,糖尿病增加冠心病患者心肌梗死的易感性,提高死亡风险^[3]。因此,有必要研究有效治疗策略来预防心肌 I/R 损伤,以改善冠心病患者的预后。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)作为细胞的能量感受器,在调节能量稳态和葡萄糖代谢中起关键作用,可作为糖尿病的潜在治疗靶点^[4]。沉默信息调节因子 1 (silence signal regulating factor 1, Sirt1)是一种尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖性脱乙酰酶,参与糖代谢、细胞凋亡、炎症等生物过程^[5]。研究发现,AMPK/Sirt1 信号通路在心肌 I/R 损伤过程中发挥作用^[6]。右美托咪定是广泛应用于

临床麻醉的高选择性 α_2 -受体激动剂。多项研究表明,右美托咪定在 I/R、糖尿病及其他因素诱导的心肌损伤中具有一定的保护作用^[7-8]。然而,右美托咪定对糖尿病状态下心肌 I/R 损伤的保护作用仍缺乏报道,其分子机制尚不够明确,有待深入研究。因此,本研究通过复制大鼠糖尿病和心肌 I/R 模型,探讨右美托咪定通过调控 AMPK/Sirt1 信号通路对糖尿病大鼠心肌 I/R 的作用及其分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级健康雄性 Sprague Dawley (SD) 大鼠 48 只, 5 ~ 6 周龄, 体重 150 ~ 200 g, 购自广西医科大学实验动物中心[动物生产许可证号: SCXK(桂)2020-0003, 动物使用许可证号: SYXK(桂)2020-0004]。将大鼠在通风良好的环境下饲养, 每笼 3 ~ 5 只, 温

度 20 ~ 25 ℃, 湿度 50% ~ 70%, 12 h 循环光照或黑暗的环境, 食物和水充足。根据广西医科大学委员会建立的实验动物使用和护理指南进行实验, 并通过伦理审查(伦理号: 2023-S338-01)。

1.2 主要试剂

链脲佐菌素购于美国 Sigma-Aldrich 公司, 盐酸右美托咪定注射液购于江苏恒瑞制药股份有限公司, Compound C 2HCl (S7306, 溶于生理盐水) 购于美国 Selleck 公司, 大鼠肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-MB)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒均购于武汉华美生物工程有限公司, 氯化三苯基四氮唑 (triphenyltetrazolium chloride, TTC) 染色试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司, 通用型组织固定液、苏木精和伊红染液均购于武汉赛维尔生物科技有限公司, BCA 试剂盒购于上海碧云天科技有限公司, 兔抗大鼠 AMPK、Sirt1 抗体均购于上海吉至生化科技有限公司, 兔抗大鼠 p-AMPK、Bcl-2 抗体均购于英国 Abcam 公司, 兔抗大鼠 Tubulin α 抗体购于武汉伊莱瑞特生物科技有限公司, 兔抗大鼠 GAPDH 抗体购于武汉赛维尔生物科技有限公司, Bax 抗体购于深圳优品生物科技有限公司、山羊抗兔 Dy Light 800 荧光二抗购于美国 Invitrogen 公司。

1.3 仪器及材料

16G 气管导管购于香港友诚生物科技有限公司, ALC-V8S 型小动物呼吸机购于上海奥尔科特生物科技有限公司, 单通道微量注射泵购于浙江史密斯医学仪器有限公司, 酶标仪购于美国 BioTek 公司, 5810R 型高速冷冻离心机购于德国 Eppendorf 公司, CX21 型正置荧光成像分析系统显微镜购于日本 Olympus 公司, Odyssey 扫膜仪购于美国 LI-COR 公司。

1.4 动物分组和模型复制

1.4.1 糖尿病模型复制 48 只 SPF 级健康雄性 SD 大鼠, 适应性喂养 1 周后, 给予高脂高糖饲料喂养 8 周。喂养大鼠高脂高糖饲料 4 周后, 禁食 16 h, 腹腔注射 40 mg/kg 链脲佐菌素诱导糖尿病。后续 4 周每周监测空腹血糖和体重。当大鼠空腹血糖 \geq 16.7 mmol/L 持续 3 周以上, 体重较前 4 周明显减轻, 并伴有多食、多饮、多尿症状, 毛发由光泽顺滑变为暗黄粗糙, 则认为糖尿病模型复制成功^[9]。

1.4.2 动物分组 将糖尿病大鼠以随机数字表法

分为假手术组 (Sham 组)、心肌缺血/再灌注组 (I/R 组)、右美托咪定+ I/R 组 (DEX 组)、右美托咪定+ I/R+ AMPK 抑制剂 Compound C 组 (CC 组), 每组 12 只。

1.4.3 I/R 模型复制及给药 各组大鼠模型复制前禁食 8 h, 腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉, 连接心电图并记录, 行气管插管后连接小动物呼吸机 (呼吸频率: 70 次/min, 潮气量: 8 ~ 10 mL/kg)。行右颈内静脉穿刺, 放置穿刺针, 连接微量注射泵。消毒后在大鼠胸骨左缘心尖部开胸, 充分暴露心脏, 于冠状动脉左前降支起始处下方 1 ~ 2 mm 处穿过 6-0 缝线并结扎, 使大鼠局部心肌缺血 30 min, Sham 组仅开胸不结扎。30 min 后松开结扎线, 恢复心肌血流灌注 120 min。持续观察心电图变化, ST 段抬高即为模型复制成功^[9]。

DEX 组大鼠缺血前 20 min 腹腔注射右美托咪定 7 μ g/kg 负荷剂量, 然后经右颈内静脉以 5 ~ 7 μ g/(kg·h) 持续输注 2 h; CC 组缺血前 30 min 腹腔注射 Compound C 20 mg/kg, 余同 DEX 组; Sham 组和 I/R 组经右颈内静脉以等量生理盐水持续泵注 2.5 h。再灌注结束后, 分离大鼠心脏置于 -80 ℃ 冰箱冷冻保存。

1.5 ELISA 检测血浆 CK-MB、TNF- α 、IL-6 浓度

再灌注结束后收集大鼠全血, 4 ℃ 过夜后以 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液。显色后用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度值, 制作标准曲线, 计算血浆 CK-MB、TNF- α 和 IL-6 浓度。

1.6 TTC 染色检测心肌组织梗死面积

再灌注结束后, 分离大鼠心脏, 并置于 -80 ℃ 冰箱中冷冻。使用心脏切割器将心脏从心尖部向心底部横断分割成 6 块 2 mm 厚的组织片。将切割后的组织片置于 1% TTC 中进行浸染和着色。于 37 ℃ 水浴下暗室中孵育 20 min, PBS 洗净后, 将组织切片置于甲醛溶液中固定 24 h。梗死心肌被染为灰白色, 而非梗死心肌被染为砖红色。拍照, 使用 Image J 软件测量心肌梗死区域。

1.7 苏木精-伊红染色观察心肌组织病理改变

再灌注结束后, 将灌注针头插入主动脉, 注入适量生理盐水冲洗血液, 然后灌注 4% 多聚甲醛, 在冰袋上迅速分离心脏组织, 于 4% 多聚甲醛中进行固定。石蜡包埋, 制备 4 μ m 厚石蜡切片。将石蜡切片依次经脱蜡、水化、苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin staining, HE) 染色, 再经脱水、透明、封片后, 于显微镜下观察各组心脏切片的病理形态学改变并拍照。

1.8 Western blotting 检测 p-AMPK/AMPK、Sirt1、Bcl-2/Bax 蛋白表达

取左心室组织,加入适量裂解液、蛋白酶抑制剂和磷酸化蛋白酶抑制剂,进行研磨、离心,制备蛋白样品并检测其浓度。加入上样缓冲液,煮沸 10 min,使蛋白变性并充分裂解^[10]。制胶,上样,SDS-PAGE 电泳分离蛋白,冰浴转膜,加入 5% 脱脂牛奶,室温摇床封闭 1 h。TBST 洗膜 3 次后,分别加入一抗 AMPK (1:1 000)、p-AMPK (1:1 000)、Sirt1 (1:1 000)、Bcl-2 (1:1 000)、Bax (1:1 000)、内参 Tubulin α (1:5 000) 及 GAPDH (1:5 000),4 ℃ 摇床孵育过夜。TBST 洗膜 3 次后,加入山羊抗兔荧光二抗 (1:10 000),避光孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次。使用 Odyssey 荧光扫描成像系统扫描膜成像, Image J 软件测定条带灰度值,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。

1.9 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 8.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较用 LSD- t 检验或 Games-Howell 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 右美托咪定对糖尿病大鼠血浆 CK-MB、TNF- α 和 IL-6 浓度的影响

各组大鼠血浆 CK-MB、TNF- α 和 IL-6 浓度比较,经方差分析,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), I/R 组 CK-MB、TNF- α 和 IL-6 较 Sham 组高 ($P < 0.05$), DEX 组 CK-MB、TNF- α 和 IL-6 较 I/R 组低 ($P < 0.05$), CC 组 TNF- α 、IL-6 较 DEX 组高 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 右美托咪定对糖尿病大鼠心肌梗死面积的影响

TTC 染色结果示, Sham 组心肌组织大部分被染成砖红色, I/R 组、DEX 组、CC 组心肌组织被染成不同程度的灰白色,以 I/R 组最为明显。见图 1。

Sham 组、I/R 组、DEX 组、CC 组大鼠心肌梗死面积占比分别为 $(22.09 \pm 7.73)\%$ 、 $(61.38 \pm 6.65)\%$ 、

表 1 各组大鼠血浆 CK-MB、TNF- α 和 IL-6 浓度比较 ($n=6$, pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	CK-MB	TNF- α	IL-6
Sham 组	2.23 \pm 0.52	2.71 \pm 0.15	0.37 \pm 0.28
I/R 组	4.96 \pm 0.32	4.40 \pm 0.46	21.17 \pm 8.15
DEX 组	3.15 \pm 0.81	3.22 \pm 0.27	2.67 \pm 1.02
CC 组	3.87 \pm 1.02	3.62 \pm 0.20	7.72 \pm 2.68
F 值	13.632	35.206	31.433
P 值	0.000	0.000	0.000



图 1 各组大鼠心肌组织 TTC 染色情况

$(42.48 \pm 3.49)\%$ 、 $(46.68 \pm 5.93)\%$, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=20.869$, $P=0.000$); I/R 组较 Sham 组大 ($P < 0.05$), DEX 组较 I/R 组小 ($P < 0.05$), DEX 组与 CC 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 右美托咪定对糖尿病大鼠心肌组织的病理改变

HE 染色结果示, Sham 组心肌细胞形态、结构完整, 排列整齐, 未见明显的细胞变性、坏死和炎症浸润, 心肌纤维排列规整, 结构清晰。与 Sham 组比较, I/R 组心肌细胞排列不规则, 细胞水肿明显, 可见心肌细胞坏死, 胞核碎裂或溶解, 部分胞质溶解呈嗜酸性均质状, 周围伴有出血, 可见少量炎症细胞浸润, 肌纤维不连续且间隙不等。与 I/R 组比较, DEX 组和 CC 组心肌细胞排列较为整齐, 细胞水肿程度减小, 未见明显的炎症细胞浸润, 心肌纤维排列相对规整, 其中 DEX 组改善较为明显。见图 2。

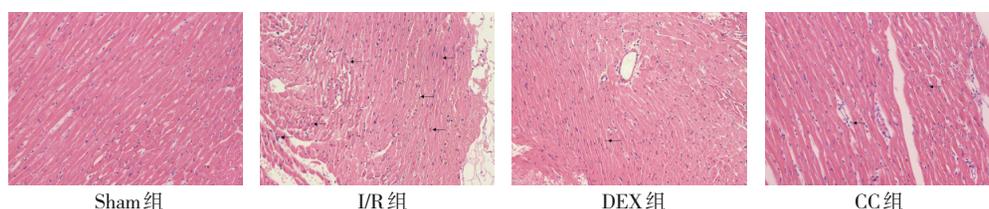


图 2 各组大鼠心肌 HE 染色 ($\times 400$)

2.4 右美托咪定对糖尿病大鼠心肌组织 p-AMPK、AMPK、Sirt1、Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响

各组大鼠心肌组织 p-AMPK/AMPK、Sirt1、Bcl-2/Bax 蛋白相对表达量比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。I/R 组心肌组织 p-AMPK/AMPK、Sirt1 较 Sham 组升高($P < 0.05$), Bcl-2/Bax 较 Sham 组降低($P < 0.05$); DEX 组较 I/R 组升高($P < 0.05$), CC 组较 DEX 组降低($P < 0.05$)。见表 3 和图 3。

表 3 各组大鼠心肌组织 p-AMPK/AMPK、Sirt1、Bcl-2/Bax 蛋白相对表达量比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	p-AMPK/AMPK	Sirt1	Bcl-2/Bax
Sham 组	0.31 ± 0.09	0.42 ± 0.06	1.42 ± 0.35
I/R 组	0.64 ± 0.08	0.62 ± 0.08	0.58 ± 0.12
DEX 组	0.94 ± 0.07	0.84 ± 0.09	1.30 ± 0.24
CC 组	0.72 ± 0.06	0.70 ± 0.07	0.77 ± 0.47
F 值	68.093	32.930	10.086
P 值	0.000	0.000	0.004

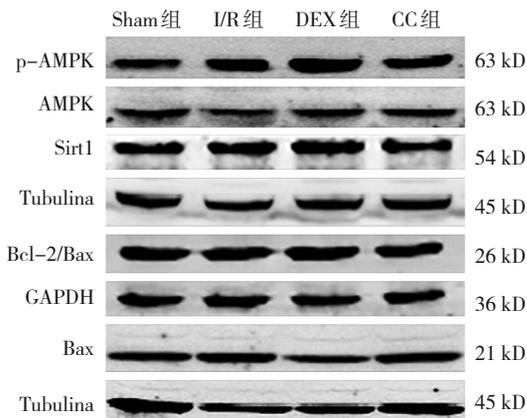


图 3 各组大鼠心肌组织 p-AMPK/AMPK、Sirt1、Bcl-2/Bax 蛋白条带图

3 讨论

心肌 I/R 损伤是冠心病患者发生心肌缺血后重新恢复冠脉血流灌注所引起的损伤反应,其病理机制主要包括氧化应激、钙超载、能量代谢障碍、细胞凋亡、铁死亡、炎症、自噬等^[11]。糖尿病是冠心病的主要风险因素,可使 I/R 损伤复杂化。右美托咪定是临床常用的麻醉镇静药。有研究表明,右美托咪定能够降低心肌 I/R 损伤后促炎相关因子的表达,减轻心肌损伤^[12]。本研究结果提示右美托咪定可减轻糖尿病大鼠心肌 I/R 诱导的炎症反应和心肌损伤,这与胡静等^[13]发现右美托咪定未改善糖尿病状

态下心肌 I/R 引起的炎症介质的结论不一致,这可能与本研究在糖尿病大鼠心肌缺血前给药并持续泵注右美托咪定有关。此外,通过 TTC 染色和 HE 染色发现,与 Sham 组相比, I/R 组心肌梗死面积明显增加,心肌细胞形态发生改变;与 I/R 组相比, DEX 组心肌梗死面积显著减少,心肌细胞形态明显改善,与 CHANG 等^[14]结果相一致。上述结果提示右美托咪定能够减轻糖尿病大鼠心肌 I/R 损伤,并可能通过减轻炎症反应来发挥心脏保护作用。

多项研究表明, AMPK/Sirt1 信号通路不仅参与调节机体炎症反应,还参与细胞凋亡、氧化应激、能量代谢和肿瘤等多种病理生理过程^[15-17]。AMPK 被激活后,通过调节相关酶的活性,可提高 Sirt1 激活因子 NAD⁺ 的含量,并降低 Sirt1 抑制因子尼克酰胺含量,从而增强 Sirt1 的表达及活性,而 Sirt1 可以直接作用于 NF- κ B、AP-1 等相关转录因子,调节其乙酰化状态,从而减轻炎症反应和代谢紊乱^[18]。YANG 等^[19]研究发现,右美托咪定可活化 AMPK,抑制 I/R 大鼠心肌细胞的凋亡,减轻心肌损伤。本研究结果表明糖尿病大鼠 I/R 损伤能够促进心肌细胞凋亡;右美托咪定能够激活 AMPK,增强 Sirt1 的活性,进一步调节下游转录因子,从而减少炎症因子的释放,并抑制细胞凋亡,减轻糖尿病心肌 I/R 损伤。

然而,在 TTC 染色和 ELISA 中,进一步应用 AMPK 抑制剂 Compound C 进行验证时发现,右美托咪定所引起的 AMPK 活化没有被 Compound C 完全抑制,并且在组织水平上仍发挥了一定的心肌保护作用。本研究采用 20 mg/kg Compound C 于缺血前 30 min 给予糖尿病大鼠腹腔注射,理论上该给药浓度及作用时间可达到实验要求,但抑制效果并不理想。经查阅相关文献,参考其他给药方式,如采用 0.25 mg/kg Compound C 在再灌注前 15 min 经尾静脉注射等^[20],考虑本研究经腹腔注射给药,Compound C 不进入体循环,吸收速度较慢,可能影响其作用效果。同时,从实验结果上看,右美托咪定的心肌保护作用确切,但也应考虑右美托咪定给药剂量的合理性。本研究采用 7 μ g/kg 右美托咪定于缺血前 20 min 经腹腔注射给予负荷剂量,再灌注过程中经右颈内静脉持续恒速输注 2 h,考虑总给药剂量可能偏大。因此,下一步应优化 Compound C 的给药方式,同时对右美托咪定的给药剂量进行浓度验证,摸索合适的给药方案。

此外,本研究存在一定的局限性,首先未设置

单独的“右美托咪定组”和“右美托咪定+AMPK 抑制剂组”,并分别与 Sham 组和 CC 组作对照,以排除手术操作本身的影响,从而更好地评估右美托咪定对心肌 I/R 损伤的保护作用。其次,实验中未使用 AMPK 激动剂和 Sirt1 激动剂或抑制剂作进一步的通路验证。此外,还需进行细胞转染实验,分别将 AMPK 和 Sirt1 的小干扰 RNA 转入心肌细胞中,降低 AMPK 和 Sirt1 的基因表达水平,以研究右美托咪定是否通过 AMPK/Sirt1 信号通路依赖性地发挥心肌保护作用。

综上所述,右美托咪定能够有效促进 AMPK 磷酸化,并增强 Sirt1 活性,抑制糖尿病心肌 I/R 诱导的炎症反应和细胞凋亡,从而减轻糖尿病大鼠心肌 I/R 损伤。但本研究所应用的 Compound C 没有完全抑制右美托咪定所引起的 AMPK 活化,仍需摸索 Compound C 合适的给药方式,并进一步研究右美托咪定对糖尿病心肌 I/R 损伤的作用机制和相关靶点。

参 考 文 献 :

- [1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 147(8): e93-e621.
- [2] HEUSCH G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12): 773-789.
- [3] MIKI T, ITOH T, SUNAGA D, et al. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 67.
- [4] LIN S C, HARDIE D G. AMPK: sensing glucose as well as cellular energy status[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 299-313.
- [5] YANG Y S, LIU Y, WANG Y W, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 831168.
- [6] LIU C Y, ZHOU Y, CHEN T, et al. AMPK/SIRT1 pathway is involved in arctigenin-mediated protective effects against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 616813.
- [7] RIQUELME J A, WESTERMEIER F, HALL A R, et al. Dexmedetomidine protects the heart against ischemia-reperfusion injury by an endothelial eNOS/NO dependent mechanism[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 103: 318-327.
- [8] LI J J, ZHAO Y, ZHOU N, et al. Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetes mellitus by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 7869318.
- [9] di PAOLA R, FUSCO R, GUGLIANDOLO E, et al. The antioxidant activity of pistachios reduces cardiac tissue injury of acute ischemia/reperfusion (I/R) in diabetic streptozotocin (STZ)-induced hyperglycaemic rats[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 51.
- [10] 冷志伟, 马文俊, 张璐, 等. 右美托咪定对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及其机制研究[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(12): 1964-1969.
- [11] 刘丹勇, 夏正远, 韩荣辉, 等. 心肌缺血再灌注损伤机制研究的回顾与展望[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1013-1019.
- [12] XIONG W, ZHOU R, QU Y, et al. Dexmedetomidine preconditioning mitigates myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of mast cell degranulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111853.
- [13] 胡静, 谷小雨, 孟炎, 等. 右美托咪定后处理对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤及炎症反应的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(11): 1506-1511.
- [14] CHANG J H, JIN M M, LIU J T. Dexmedetomidine pretreatment protects the heart against apoptosis in ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by activating PI3K/Akt signaling in vivo and in vitro[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110188.
- [15] SHAN T T, LI X Y, XIE W Z, et al. Rap1GAP exacerbates myocardial infarction by regulating the AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Signal*, 2024, 117: 111080.
- [16] TIAN L, CAO W J, YUE R J, et al. Pretreatment with Tilianin improves mitochondrial energy metabolism and oxidative stress in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury via AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(4): 352-360.
- [17] ZHENG Z D, BIAN Y, ZHANG Y, et al. Metformin activates AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway and induces mitochondrial dysfunction to drive caspase3/GSDME-mediated cancer cell pyroptosis[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(10): 1089-1104.
- [18] 代洁, 张晓明, 林玲, 等. 能量敏感的 AMPK-SIRT1 通路炎症调控[J]. *生命科学*, 2014, 26(4): 362-368.
- [19] YANG K, MA Y H, XIE C M, et al. Dexmedetomidine combined with propofol attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the AMPK signaling pathway[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e22054.
- [20] YU L M, GONG B, DUAN W X, et al. Melatonin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic rats by preserving mitochondrial function: role of AMPK-PGC-1 α -SIRT3 signaling[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41337.

(李科 编辑)

本文引用格式: 梁毅, 陈燕桦, 黎杏梅, 等. 右美托咪定通过 AMPK/Sirt1 信号通路对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(2): 26-31.

Cite this article as: LIANG Y, CHEN Y H, LI X M, et al. Effects and mechanisms of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats via the AMPK/Sirt1 signaling pathway[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(2): 26-31.