

·综述·

# 心肌细胞葡萄糖转运蛋白 4 的转运调控及与心肌活力关系的研究进展

蔡琳婷 陈文新

**【摘要】** 葡萄糖是心肌能量代谢的主要底物之一, 在心肌缺血时是心肌的主要能量来源。葡萄糖通过细胞膜进入细胞内是心肌细胞葡萄糖代谢的第一步, 也是心肌细胞利用葡萄糖的主要限速步骤。葡萄糖是依靠细胞膜上的葡萄糖转运蛋白(GLUTs)而进入细胞内的, GLUT4 是心肌细胞主要的葡萄糖转运载体。GLUT4 的质和量对心肌葡萄糖的跨膜转运起着决定性作用。因此, 明确心肌葡萄糖转运及心肌细胞 GLUT4 的基因表达调控机制、转位调控机制、内在活性调控机制, 对临床诊断心肌能量代谢性疾病具有重要意义。该文对近年来有关心肌葡萄糖转运及 GLUT4 调控方面的研究进行综述。

**【关键词】** 葡萄糖转运蛋白质类, 易化性; 葡萄糖转运体 4 型; 肌细胞, 心脏; 心肌缺血

**Recent advances on the regulation of glucose transporter 4 transport and its relationship with myocardial viability in cardiomyocytes** CAI Lin-ting, CHEN Wen-xin. Department of Nuclear Medicine, Fujian Provincial Clinical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China  
Corresponding author: CHEN Wen-xin, Email: wenxinchzt@yahoo.com.cn

**【Abstract】** Glucose plays an important role in cardiac metabolism. It is the major energy source during myocardial ischemia. Trans-membrane glucose transport is the first rate-limited step for myocardial glucose metabolism, which is facilitated by glucose transports (GLUTs) and GLUT4 represents an important mechanism that governs the entry of glucose into the heart. The quality and quantity of GLUT4 play a decisive role in transmembrane glucose transport. To better retrieve myocardial metabolism and improve myocardial function under myocardial ischemia conditions, it is urgent to elucidate the regulatory mechanism of GLUT4 expression, the regulatory mechanism of GLUT4 translocation, the regulatory mechanism of GLUT4 intrinsic activity and glucose transport in cardiomyocytes. This review summarized the current state of knowledge regarding the regulation of GLUT4 functioning and glucose transport in cardiomyocytes.

**【Key words】** Glucose transport proteins, facilitative; Glucose transporter type 4; Myocytes, cardiac; Myocardial ischemia

正常心脏可以利用多种底物(如脂肪酸、酮体、葡萄糖和乳酸等)来产生能量。在生理情况下, 心肌所需能量的 70%~80% 来自脂肪酸的有氧代谢; 在病理情况下, 如心肌发生缺血时, 心肌氧供不足, 脂肪酸的有氧氧化受到抑制, 无氧糖酵解增加, 此时葡萄糖成为心肌的主要能量来源。研究表明缺血心肌对葡萄糖的摄取和利用增加<sup>[1]</sup>, 这对维持心肌能量供应、心肌细胞存活和心肌功能具有保

护性作用。但是, 当心肌血流量进一步减少, 导致心肌细胞坏死、心肌代谢活动停止时, 则不能摄取和利用葡萄糖。葡萄糖通过细胞膜进入细胞内是心肌细胞葡萄糖代谢的第一步, 也是心肌细胞利用葡萄糖的主要限速步骤。由于葡萄糖的亲水性, 其无法通过简单的扩散作用穿过细胞膜的脂质双层, 有研究表明, 葡萄糖是依靠细胞膜上的葡萄糖转运蛋白(glucose transports, GLUTs)来进入细胞内的, GLUT4 是心肌细胞主要的葡萄糖转运载体<sup>[2]</sup>。

## 1 GLUT4 的分布和循环途径

GLUT4 是一种相对分子质量为 45 000~55 000, 由 509 个氨基酸组成的糖蛋白, 具有 12 个跨膜结

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.01.013

基金项目: 福建省自然科学基金(2010J01128)

作者单位: 350001 福州, 福建医科大学省立临床医学院核医学科

通信作者: 陈文新(Email: wenxinchzt@yahoo.com.cn)

构域,其C端和N端均位于胞浆内,能形成亲水性通道让葡萄糖分子顺着浓度梯度穿过细胞膜<sup>[3]</sup>。GLUT4主要分布在心肌、骨骼肌和脂肪组织。GLUT4在内质网合成,在外壳蛋白复合物II的调节下转运到高尔基体进行修饰<sup>[4]</sup>,形成转运囊泡后被转运至内涵体,进而转运至反式高尔基网、管型囊等膜性囊泡样结构中,即GLUT4储存囊泡(GLUT4 storage vesicles, GSVs)。在静息状态下,95%的GLUT4分布在各细胞器的膜上<sup>[5]</sup>,各种刺激因素,如缺血、缺氧、胰岛素或肌肉收缩等,可通过特定的信号转导机制将信号传至细胞内,使GSVs迅速转运到肌纤维膜和T小管膜。肌动蛋白通过囊泡结合膜蛋白与GSVs结合,形成固定的芽胞,从而调控GSVs的转运<sup>[6]</sup>。GSVs的转运过程包括芽胞出芽形成游离的带衣壳蛋白的囊泡,沿微管和肌动蛋白细胞骨架运动,囊泡上的溶解性N-乙基马来酰亚胺敏感因子连接物受体(vesicle-soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptors, v-SNAREs)和细胞膜上的靶位溶解性N-乙基马来酰亚胺敏感因子连接物受体(target-soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptors, t-SNAREs)结合,形成稳定的复合体,促进囊泡的锚定以及最后与细胞膜的融合,使GLUT4外化,且活性增加,与葡萄糖结合发挥转运葡萄糖进入细胞内的生理作用<sup>[7]</sup>。刺激消失后,细胞膜上的GLUT4通过内吞作用回到细胞内,经过内涵体和反式高尔基网分选到储存囊泡上等待下一次的刺激信号<sup>[8]</sup>。

## 2 心肌细胞 GLUT4 功能的调节机制

心肌缺血通过3个方面来调节GLUT4的功能:首先,上调GLUT4蛋白的含量,通过磷酸化转录因子,促进GLUT4的基因表达和蛋白合成;其次,增加GLUT4的转位,使细胞膜上的GLUT4增多,促进葡萄糖的摄取;最后,调节细胞膜上GLUT4的内在活性,影响葡萄糖的摄取和利用。

### 2.1 心肌缺血对 GLUT4 基因表达的调节

心肌缺血可以在转录水平上促进GLUT4的表达,其机制为:①心肌缺血引起ATP和磷酸肌酸等高能磷酸物质含量的降低,导致磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)增多,使腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)被激活;②心肌缺血增加细胞内钙离子( $Ca^{2+}$ )浓度,

激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和钙调素依赖性蛋白激酶(calcium-calmodulin dependent protein kinase, CaMK);③活化的AMPK、PKC及CaMK可以激活GLUT4增强因子(GLUT4 enhancer factor, GEF)和肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factor 2, MEF2),活化的GEF与MEF2作用于GLUT4的启动子,促进GLUT4的基因表达<sup>[9]</sup>。

### 2.2 心肌缺血对 GLUT4 转位的调节

#### 2.2.1 AMPK

AMPK属于代谢敏感性蛋白激酶家族,是一个由 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 亚基形成的异源三聚体。AMPK是一种代谢应激相关蛋白,在AMP/ATP及肌酸/磷酸肌酸的比值增加时被激活,活化的AMPK抑制胆固醇、脂肪酸和甘油三酯的生物合成,促进心肌葡萄糖的摄取和骨骼肌脂肪酸的氧化,调节胰岛素分泌胰岛 $\beta$ 细胞。AMPK在调节不同能量状态的组织细胞代谢活动中起重要作用,能监测细胞能量代谢的水平,细胞内的能量减少时,AMPK会关闭消耗ATP的合成代谢途径,同时开启产生ATP的分解代谢途径<sup>[10]</sup>。研究证实,AMPK是心肌缺血诱导心肌GLUT4转位的一条重要通路,心肌缺血激活AMPK $\alpha 2$ ,通过两种方式促进葡萄糖摄取:①磷酸化细胞核受体过氧化物酶体增殖活化受体 $\gamma$ 辅助活化因子1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha, PGC-1 $\alpha$ )和组蛋白去乙酰化酶5,从而激活转录因子GEF和MEF2,活化的GEF与MEF2作用于GLUT4的启动子,促进GLUT4的基因表达和蛋白合成<sup>[11]</sup>;②AMPK的底物是一个相对分子质量为160000的磷脂酰肌醇-3-激酶底物(AS160),该蛋白属于Rab蛋白的三磷酸鸟苷酶活化蛋白(guanosine triphosphate pase-activating protein, GAP)家族,AMPK磷酸化AS160使其失去GAP的活性,将三磷酸鸟苷结合在Rab上,带有三磷酸鸟苷的Rab蛋白诱导GSVs转运至细胞膜,使细胞膜上的GLUT4增多<sup>[12]</sup>。抑制AMPK活性可以阻断缺血引起的GLUT4转位以及葡萄糖转运,对心肌AMPK $\alpha 2$ 失活的转基因大鼠的研究显示,这些大鼠心肌缺血损伤易感性增加,可能与缺血后GLUT4转位障碍及葡萄糖摄取减少有关<sup>[13]</sup>。

p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)在AMPK的下游调控心肌GLUT4的转位。AMPK通过作用于支架蛋白转化生

长因子  $\beta$  激活性激酶结合蛋白而诱导 p38MAPK 自主磷酸化从而促进缺血心肌中 p38MAPK 的激活<sup>[14]</sup>。研究显示, AMPK 缺陷的大鼠在心肌缺血时 p38MAPK 活性显著下降, p38MAPK 的抑制剂 SB203580 能使缺血心肌的 GLUT4 转位及葡萄糖摄取降低<sup>[15]</sup>。p38MAPK 在一定程度上表现出对心肌细胞的保护作用。

### 2.2.2 $Ca^{2+}$

$Ca^{2+}$ 在调节心肌葡萄糖转运中起着重要作用。心肌缺血时, ATP 的合成减少、L 型钙通道激活、钙泵功能下降、细胞膜和线粒体膜上的  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  交换增加使细胞内钙超载<sup>[16]</sup>。缺血心肌细胞内游离钙增加, 使  $Ca^{2+}$  与钙调蛋白结合, 从而激活 CaMK 和 PKC。CaMK 一方面激活 MEF2 促进 GLUT4 的基因表达和蛋白合成, 另一方面可激活微管蛋白亚单位, 与此同时, PKC 的亚型 PKC- $\beta$  会引起肌动蛋白网解聚, 从而促进 GSVs 的转运, 使 GLUT4 转位到细胞膜来增加缺血心肌对葡萄糖的摄取<sup>[17]</sup>。

### 2.2.3 其他

有研究发现, 心肌缺血可激活蛋白激酶 D (protein kinase D, PKD), 活化的 PKD 促进缺血心肌 GLUT4 的表达<sup>[18]</sup>。抑制心肌细胞 PKD1 的活性可降低缺血引起的 GLUT4 转位和葡萄糖转运; 而刺激敲除了 AMPK $\alpha$ 2 的转基因大鼠缺血心肌的 PKD1, 仍可以诱导 GLUT4 的转位和葡萄糖转运<sup>[19]</sup>。

有研究报道, 在体外灌注的大鼠心脏或体外分离的大鼠心肌细胞内的儿茶酚胺可以引起 GLUT4 转位增加<sup>[20]</sup>。心肌缺血时, 交感-肾上腺髓质系统兴奋, 释放大量的儿茶酚胺, 激活细胞膜上腺苷酸环化酶, 增加细胞内环磷酸腺苷的浓度, 促进心肌细胞 GLUT4 的转位和葡萄糖的摄取, 从而减少组织的损伤。

内皮素 1 是一种由 21 个氨基酸残基组成的活性多肽, 可以调节细胞内  $Ca^{2+}$  和环磷酸腺苷的水平, 通过己糖胺生物合成途径, 刺激葡萄糖摄取<sup>[21]</sup>, 其机制不依赖 PKC、蛋白激酶 A 及磷脂酰肌醇 3 激酶, 但与细胞外信号调控激酶磷酸化增强有关。

### 2.2.4 负性调节

近来对体外分离的心肌细胞的研究显示, 代谢中间产物如脂肪酸、乳酸、棕榈酸盐 (酯) 以及  $\beta$ -羟丁酸等可以对心肌细胞葡萄糖的转运产生抑制作用, 而且上述物质作用浓度均在生理范围内, 说明

这种抑制效应存在于正常代谢过程中, 因此, 心肌的葡萄糖转运可能具有一种自我调节机制, 由糖酵解和丙酮酸氧化水平的代谢底物参与。这些底物的抑制作用是通过减少心肌细胞膜上的 GLUT4 蛋白数量来实现的, 可能是由于 GLUTs 胞吞作用增强所致。

环化鸟苷一磷酸 (cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate, cGMP) 是调节心肌细胞糖代谢过程的重要物质, 由鸟苷酸环化酶催化三磷酸鸟苷生成。一氧化氮能激活细胞内游离的鸟苷酸环化酶, 使 cGMP 浓度增加, 细胞内 cGMP 浓度过高对心肌功能有一定的损害作用<sup>[22]</sup>。而一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 抑制剂的作用则相反, 它可对缺血心肌的功能起保护和促进恢复的作用<sup>[23]</sup>。研究证实了 cGMP 在心脏的糖代谢调节中的作用特点, cGMP 类似物 8-溴环鸟苷一磷酸抑制缺血心脏诱导的葡萄糖摄取, cGMP 通过阻抑 GSVs 向细胞膜转运来抑制缺血刺激引起的心肌细胞葡萄糖的转运; NOS 抑制剂 *N*-甲基-L-精氨酸可降低细胞内 cGMP 浓度, 刺激缺血心肌摄取外源性葡萄糖, 并使内源性糖原分解增强, 促进缺血心肌功能的恢复<sup>[24]</sup>。

### 2.3 GLUT4 的内在活性

最初的研究认为, GLUT4 的转位数量和它介导的葡萄糖摄取量是密切相关的, 转位数量决定了葡萄糖的摄取量<sup>[25]</sup>。随后不少实验室的研究发现, GLUT4 的转位数量和它所介导的葡萄糖摄取量不是完全成比例的, GLUT4 转位数量的增加倍数明显低于它所介导的葡萄糖摄取量增加的倍数, 这强烈提示 GLUT4 存在内在活性。如果 GLUT4 没有内在活性, 那么当心肌缺血时, GLUT4 的转位数量增加 2 倍时应导致葡萄糖的摄取量也增加 2 倍, 而 Young 等<sup>[26]</sup>制作了犬的低血流局部心肌缺血模型, 研究结果发现, 缺血心肌的葡萄糖摄取量增加了 5 倍, 而 GLUT4 的转位数量只由  $15\% \pm 2\%$  增加至  $30\% \pm 3\%$ 。Egert 等<sup>[27]</sup>证实, 心肌缺血使  $^3H$ -FDG 的摄取量增加了 6.2 倍, GLUT4 的转位数量增加了 2.4 倍。McFalls 等<sup>[28]</sup>研究猪的慢性冬眠心肌发现, 局部缺血心肌 GLUT4 的转位数量增加了 23%, 但葡萄糖的摄取量由  $(0.043 \pm 0.027) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  提高为  $(0.082 \pm 0.022) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。有实验室通过转基因技术开发了一种特殊表达 myc 标记的 GLUT4 的 L6 肌细胞, 通过数项研究显示, 该模型

能稳定地表达超出正常细胞内源性 GLUT4 水平 100 多倍的蛋白,能在胰岛素和肌肉收缩的刺激下转位至细胞表面,并且 GLUT4 转位后还拥有一个特别的细胞外的抗原位点,便于检测,利用这种实验模型发现在胰岛素和肌肉收缩的共同刺激下,葡萄糖的摄取量增加 5.1 倍,而 GLUT4 的转位数量只增加 3.9 倍,进一步证实了 GLUT4 存在内在活性<sup>[29]</sup>。在一些对全心缺血模型的研究中,部分结果显示,缺血心肌 <sup>18</sup>F-FDG 的摄取受到抑制<sup>[30]</sup>,即心肌的糖代谢减低;而部分则表明,尽管 GLUT4 发生了转位,却并未发现缺血心肌葡萄糖摄取量的改变<sup>[31]</sup>,因此推测,全心缺血损伤了细胞膜上 GLUT4 的内在活性,从而影响了葡萄糖的摄取。

### 3 基因敲除小鼠和转基因小鼠

研究显示, GLUT4 缺失的小鼠由于葡萄糖代谢障碍、葡萄糖的摄取和利用降低,导致心肌缺血损伤易感性增加、缺血心肌的修复延迟、心脏功能受损及形态学上的变化(如心肌肥大),并且小鼠生长迟缓、寿命缩短<sup>[32]</sup>。这些研究证实, GLUT4 在调节心脏底物的利用率和心肌缺血后介导葡萄糖的转运中具有重要作用。高表达人类 GLUT4 基因的转基因小鼠心肌葡萄糖的摄取和利用显著增加,糖酵解氧化率和糖原水平高于正常小鼠<sup>[33]</sup>。因此, GLUT4 对缺血心肌的损伤修复和心肌功能具有保护作用。

### 4 心肌糖代谢显像与 GLUT4 调控的关系

糖代谢显像是核医学显像中最常用的方法之一, <sup>18</sup>F-FDG 显像是判断心肌活力的金标准。心肌代谢断层显像证实缺血心肌 <sup>18</sup>F-FDG 的摄取增高。研究心肌葡萄糖代谢变化和心肌 GLUT4 表达变化的实验显示:缺血区与对照区相比, <sup>18</sup>F-FDG 的摄取明显升高, GLUT4 mRNA 的表达明显上升;梗死区与对照区相比, <sup>18</sup>F-FDG 的摄取减低, GLUT4 mRNA 的表达有下降趋势<sup>[34]</sup>。因此,心肌缺血时,心肌葡萄糖代谢增强和心肌 GLUT4 表达增加有密切关系,有助于心肌细胞抵抗缺血损伤。心肌能量代谢中存在着葡萄糖-脂肪酸循环,葡萄糖和游离脂肪酸的氧化存在代谢竞争,对慢性心肌梗死的大鼠心肌的研究显示,由于游离脂肪酸的浓度显著升高而导致 GLUT4 的蛋白含量下降 28%、<sup>18</sup>F-FDG

的摄取量下降 46%及 ATP 的水解率加速 3 倍<sup>[35]</sup>。McFalls 等<sup>[36]</sup>研究发现,心肌缺血使己糖激酶的活性增强,促进葡萄糖磷酸化,使 <sup>18</sup>F-FDG 的摄取增高,但并未使 GLUT4 的转位数量增加。

### 5 展望

GLUT4 是心肌细胞主要的葡萄糖转运载体,对心肌葡萄糖的利用有不可或缺的作用,对它的研究有助于进一步阐明心肌能量代谢性疾病发生、发展的机制,结合心肌代谢显像研究,将为寻求调控 GLUT4 表达、转位及内在活性的药物以及防治心肌能量代谢性疾病提供可靠的理论依据。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] von Lewinski D, Gasser R, Rainer PP, et al. Functional effects of glucose transporters in human ventricular myocardium. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(2): 106–113.
- [ 2 ] Abel ED. Glucose transport in the heart. *Front Biosci*, 2004, 9: 201–215.
- [ 3 ] Steinbusch LK, Schwenk RW, Ouwens DM, et al. Subcellular trafficking of the substrate transporters GLUT4 and CD36 in cardiomyocytes. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(15): 2525–2538.
- [ 4 ] Russell C, Stagg SM. New insights into the structural mechanisms of the COPH coat. *Traffic*, 2010, 11(3): 303–310.
- [ 5 ] Foley K, Boguslavsky S, Klip A. Endocytosis, recycling, and regulated exocytosis of glucose transporter 4. *Biochemistry*, 2011, 50(15): 3048–3061.
- [ 6 ] Schwenk RW, Dirks E, Coumans WA, et al. Requirement for distinct vesicle-associated membrane proteins in insulin- and AMP-activated protein kinase (AMPK)-induced translocation of GLUT4 and CD36 in cultured cardiomyocytes. *Diabetologia*, 2010, 53(10): 2209–2219.
- [ 7 ] Sheena A, Mohan SS, Haridas NP, et al. Elucidation of the glucose transport pathway in glucose transporter 4 via steered molecular dynamics simulations. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25747.
- [ 8 ] Stöckli J, Fazakerley DJ, James DE. GLUT4 exocytosis. *J Cell Sci*, 2011, 124(24): 4147–4159.
- [ 9 ] Sparling DP, Griesel BA, Weems J, et al. GLUT4 Enhancer Factor (GEF) Interacts with MEF2A and HDAC5 to Regulate the GLUT4 Promoter in Adipocytes. *J Biol Chem*, 2008, 283(12): 7429–7437.
- [ 10 ] Magnoni LJ, Vraskou Y, Palstra AP, et al. AMP-activated protein kinase plays an important evolutionary conserved role in the regulation of glucose metabolism in fish skeletal muscle cells. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31219.
- [ 11 ] Holmes BF, Sparling DP, Olson AL, et al. Regulation of muscle GLUT4 enhancer factor and myocyte enhancer factor 2 by AMP-activated protein kinase. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005,

- 289(6): E1071-1076.
- [12] Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in Health and Disease. *Physiol Rev*, 2009, 89(3): 1025-1078.
- [13] Fujii N, Jessen N, Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase and the regulation of glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(5): E867-877.
- [14] Li J, Miller EJ, Ninomiya-Tsuji J, et al. AMP-activated protein kinase activates p38 mitogen-activated protein kinase by increasing recruitment of p38 MAPK to TAB1 in the ischemic heart. *Circ Res*, 2005, 97(9): 872-879.
- [15] Montessuit C, Rosenblatt-Velin N, Papageorgiou I, et al. Regulation of glucose transporter expression in cardiac myocytes: p38 MAPK is a strong inducer of GLUT4. *Cardiovasc Res*, 2004, 64(1): 94-104.
- [16] Ojuka EO, Jones TE, Nolte LA, et al. Regulation of GLUT4 biogenesis in muscle: evidence for involvement of AMPK and  $Ca^{2+}$ . *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282(5): E1008-1013.
- [17] Huang S, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab*, 2007, 5(4): 237-252.
- [18] Steinbusch LKM. CD36: a target to restore cardiac function in type 2 diabetes. Maastricht: Box press BV, Proefschriftmaken. nl, 2011.
- [19] Luiken JJ, Vertommen D, Coort SL, et al. Identification of protein kinase D as a novel contraction-activated kinase linked to GLUT4-mediated glucose uptake, independent of AMPK. *Cell Signal*, 2008, 20(3): 543-556.
- [20] Eger S, Nguyen N, Schwaiger M. Contribution of alpha-adrenergic and beta-adrenergic stimulation to ischemia-induced glucose transporter (GLUT) 4 and GLUT1 translocation in the isolated perfused rat heart. *Circ Res*, 1999, 84(12): 1407-1415.
- [21] Wu-Wong JR, Berg CE, Dayton BD. Endothelin-stimulated glucose uptake: effects of intracellular  $Ca^{2+}$ , cAMP and glucosamine. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 103 suppl48: S418-423.
- [22] Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*, 2005, 85(3): 1093-1129.
- [23] d'Agostino C, Labinsky V, Lionetti V, et al. Altered cardiac metabolic phenotype after prolonged inhibition of NO synthesis in chronically instrumented dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(4): H1721-1726.
- [24] Depré C, Vanoverschelde JL, Goudemant JF, et al. Protection against ischemic injury by nonvasoactive concentrations of nitric oxide synthase inhibitors in the perfused rabbit heart. *Circulation*, 1995, 92(7): 1911-1918.
- [25] Sun D, Nguyen N, DeGrado TR, et al. Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation*, 1994, 89(2): 793-798.
- [26] Young LH, Renfu Y, Russell R, et al. Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. *Circulation*, 1997, 95(2): 415-422.
- [27] Eger S, Nguyen N, Brosius FC 3rd, et al. Effects of wortmannin on insulin-and ischemia-induced stimulation of GLUT4 translocation and FDG uptake in perfused rat hearts. *Cardiovasc Res*, 1997, 35(2): 283-293.
- [28] McFalls EO, Murad B, Haspel HC, et al. Myocardial glucose uptake after dobutamine stress in chronic hibernating swine myocardium. *J Nucl Cardiol*, 2003, 10(4): 385-394.
- [29] Schertzer JD, Antonescu CN, Bilan PJ, et al. A transgenic mouse model to study glucose transporter 4myc regulation in skeletal muscle. *Endocrinology*, 2009, 150(4): 1935-1940.
- [30] Klocke R, Tian W, Kuhlmann MT, et al. Surgical animal models of heart failure related to coronary heart disease. *Cardiovasc Res*, 2007, 74(1): 29-38.
- [31] Zaha V, Nitschke R, Göbel H, et al. Discrepancy between GLUT4 translocation and glucose uptake after ischemia. *Mol Cell Biochem*, 2005, 278(1-2): 129-137.
- [32] Weiss RG, Chatham JC, Georgakopoulos D, et al. An increase in the myocardial PCr/ATP ratio in GLUT4 null mice. *FASEB J*, 2002, 16(6): 613-615.
- [33] Belke DD, Larsen TS, Gibbs EM, et al. Glucose metabolism in perfused mouse hearts overexpressing human GLUT-4 glucose transporter. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(3): E420-427.
- [34] 龚菁, 王红月, 浦介麟, 等. 中华实验猪慢性心肌缺血心肌葡萄糖及脂肪酸代谢相关酶的变化. *中华医学杂志*, 2008, 88(31): 2209-2213.
- [35] Murray AJ, Lygate CA, Cole MA, et al. Insulin resistance, abnormal energy metabolism and increased ischemic damage in the chronically infarcted rat heart. *Cardiovasc Res*, 2006, 71(1): 149-157.
- [36] McFalls EO, Murad B, Liow JS, et al. Glucose uptake and glycogen levels are increased in pig heart after repetitive ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282(1): H205-211.

(收稿日期: 2012-08-23)