

# 内源性大麻素系统与心肌缺血再灌注损伤

王鹏飞 综述, 何奔 审校

(上海交通大学医学院附属仁济医院心内科, 上海市 200127)

[关键词] 内源性大麻素系统; 大麻素受体; 心肌梗死; 缺血再灌注损伤; 氧化应激

[摘要] 心肌缺血再灌注损伤与氧化应激、炎症反应和钙超载有关, 仍然是心血管领域面临的一个持续性挑战。最近研究显示, 在动物心肌缺血再灌注中内源性大麻素系统对氧化应激损伤、炎症反应具有一定的抑制效应, 同时还能保护内皮细胞功能, 对减少心肌梗死面积, 提高心肌梗死后心室复苏能力和改善预后具有重要作用。文章就内源性大麻素系统与心肌缺血再灌注损伤的关系做一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## The Endocannabinoid System and Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

WANG Peng-Fei and HE Ben

(Department of Cardiology, Renji Hospital School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127)

[KEY WORDS] Endocannabinoid System; Cannabinoid Receptors; Myocardial Infarction; Ischemia-Reperfusion Injury; Oxidative Stress

[ABSTRACT] Myocardial ischemic-reperfusion injury is related to oxidative stress, inflammatory responses and calcium overload, which is still a continuing challenge in cardiovascular field. Recent findings in animal model shows that synthetic and endogenous cannabinoids can decrease oxidative stress, attenuate inflammatory responses and protect endothelial function, which play an important role in decreasing the infarct size, promoting ventricular functional recovery and increasing the survival rate. Here, we will overview the relationship between endocannabinoid system and myocardial ischemia-reperfusion injury.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由于血栓堵塞冠状动脉引起的一类心肌急性缺血缺氧的综合症, 梗死相关动脉如不能及时恢复血流灌注, 易并发泵功能衰竭、心律失常和死亡, 目前仍然是发达和发展中国家最重要的死因之一。AMI 治疗的首要目标就是通过介入或药物治疗方法及时使冠状动脉血流恢复灌注<sup>[1]</sup>。然而, 再灌注本身也会产生大量的活性氧, 引起细胞内钙超载、炎症因子过度释放和炎症细胞在心肌组织大量聚集, 造成心肌进一步损伤、心律失常等一系列严重的临床后果<sup>[2]</sup>。因此, 预防和治疗心肌缺血再灌注损伤是目前心血管研究领域中的重要课题之一。目前缺血预适应和后适应<sup>[3]</sup>、他汀类药物<sup>[4]</sup>是预防心肌缺血再灌注损伤的主要方法和手段, 但是这些措施尚不能根本性解决心肌缺血再灌注损伤问题。最近的研究表明, 内源性大麻素系统在大脑、肝脏和心脏等器官缺血再灌注损伤中具有一定的保护作用, 并且展现出一定的应用前景。本文就内源性大麻素系统与心肌缺血再灌注损伤的关系做一综述。

## 1 内源性大麻素系统

大麻在医疗和娱乐中的使用已经有几千年的历史, 但是直到几十年前, 人们才认识到其主要生物活性成分由 60 余种天然大麻素组成, 其中四氢大麻素 ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, THC) 是其主要成分之一。二十多年前, Matsuda 等<sup>[5]</sup>从大鼠大脑皮层的 cDNA 库中克隆出了 THC 的受体, 其主要分布在中枢组织, 被称为大麻素受体 1 (cannabinoid receptor 1, CB1)。随后, 另外一种大麻素受体——大麻素受体 2 (cannabinoid receptor 2, CB2) 也在外周组织 (主要是免疫组织) 中被发现<sup>[6]</sup>。后来的研究证实, 大麻素受体、配体和他们作用的整个信号通路共同构成内源性大麻素系统。

除天然大麻素外, 生物体内多种组织和细胞均可合成和分泌内源性大麻素 (endocannabinoid)。花生四烯酸乙醇胺 (arachidonyl ethanolamide, anandamide, AEA) 和 2-花生四烯酸甘油 (2-arachidonylglycerol, 2-AG) 是最早发现的内源性大麻素成分, 它们是具有生物活性的内源性脂类介质, 在大脑和各种外周组织如肝脏和心脏中均有存在, 通过与 CB1 和 CB2 受体相互结合而发挥作用。内源性大麻素激活 CB1 受体后发挥强大的扩血管效应, 可促进休克的发生。此外, CB1 受体激活还可活化血小板、刺激血小板聚集、促进食欲和肥胖, 与多种心血管代谢危险因素密切相关。CB2 受体主要参与免疫细胞的免疫调节, 在动脉粥样硬化、多发性硬化和结肠炎等多种慢性炎症性疾病中发挥重要的免疫调节作用。在

[收稿日期] 2010-05-14 [修回日期] 2010-06-21

[基金项目] 上海市自然科学基金 (09ZR1418100)

[作者简介] 王鹏飞, 硕士, 研究方向为内源性大麻素系统与心脏病, Email 为 wangpengfei8614@gmail.com。通讯作者何奔, 博士, Email 为 heben@medmail.com.cn。

动脉粥样硬化和缺血再灌注损伤过程中,内皮细胞和炎症细胞<sup>[7]</sup>中的内源性大麻素系统激活,通过 CB1、CB2 受体依赖性和非依赖性途径发挥抗氧化、保护内皮、减少炎症因子的分泌、抑制炎症细胞的黏附和迁移等作用,对缺血再灌注心肌产生保护作用。

## 2 心肌缺血再灌注损伤的机制

心肌的缺血再灌注损伤可以导致心肌顿抑、再灌注心律失常、无复流、心肌凋亡和坏死。然而迄今为止,心肌缺血再灌注损伤确切的病理生理机制还未完全阐明。根据目前的研究,心肌缺血再灌注损伤可能与再灌注开始后数分钟内心肌组织氧自由基产生过多、钙超载、炎症因子的过度释放和炎症细胞的大量聚集有关。

在急性心肌梗死进行介入或药物再灌注治疗过程中,当心肌恢复灌注时,心肌细胞通过线粒体呼吸爆发、黄嘌呤氧化酶活化和中性粒细胞的激活等方式产生大量的活性氧,并触发一系列的氧化炎症反应瀑布链,导致心肌进一步受损,产生心肌顿抑、再灌注心律失常、无复流等一系列的临床后果<sup>[8]</sup>。同时,由于缺血期细胞膜对  $\text{Ca}^{2+}$  通透性显著增强,在再灌注期生成的大量氧自由基及膜磷脂的降解等作用下使肌浆网膜和线粒体膜损伤,后者使 ATP 生成减少,进一步导致钙泵功能障碍和钙超载,继而引起线粒体渗透性转运孔道 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 高通透性持久性开放,使线粒体进一步膨胀和外膜破裂,膜电位消失,导致其结构和功能不可逆性损伤并引起心肌细胞凋亡<sup>[9]</sup>。此外心肌缺血时,在趋化因子和黏附分子作用下中性粒细胞被激活<sup>[10]</sup>,后者与内皮细胞黏附并穿透血管壁,进入心肌缺血区,释放肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 (IL-1) 和 IL-6 等大量的促炎症细胞因子,使缺血区和缺血区周围产生严重炎症反应,进而使心肌组织损伤进一步加重。

## 3 内源性大麻素系统在心肌缺血再灌注损伤中的作用

内源性大麻素系统在炎症反应、氧化应激损伤过程中发挥十分重要的调节作用,是近几年生命科学研究中的热点之一。研究发现,人类冠状动脉内皮细胞和各种炎症细胞(如单核细胞和中性粒细胞等)中 CB2 受体的激活对 TNF- $\alpha$  和其他促炎因子诱发的炎症反应、趋化作用、炎症细胞的黏附和随后一系列促炎症介质的释放具有明显的抑制作用<sup>[11-13]</sup>。最近研究表明,内源性大麻素系统在大脑、肝脏和心脏等器官缺血再灌注损伤中具有一定的保护作用,并且展现出一定的应用前景。

最初在体外动物心脏的缺血再灌注模型中发现,内源性大麻素系统参与了预适应诱导的心脏保护作用。Lagneux 等<sup>[14]</sup>使用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 或生理盐水预处理离体大鼠心脏,随后进行缺血后再灌注,结果发现 LPS 预处理能够促进心脏再灌注后的心室功能恢复,并且能够降低心

肌梗死面积。然而这种心脏保护作用却被 CB2 受体拮抗剂 SR144528 终止,而 CB1 受体拮抗剂 SR141716A 却无此效应。Krylatov 等<sup>[15]</sup>在大鼠模型中观察到非选择性大麻素受体激动剂 HU-210 可预防和减少再灌注后室性心律失常的发生,然而 HU-210 的上述作用能够被 CB2 受体拮抗剂 SR144528 终止,但不能被 CB1 受体拮抗剂 SR141716A 终止。同样,Joyeux 等<sup>[16]</sup>研究显示,热应激预处理离体大鼠心脏可使心肌梗死面积降低,但是该效应也能够被 SR144528 终止,而 SR141716A 却无此作用。这些研究表明,内源性大麻素系统的心脏保护作用可能是通过 CB2 受体介导的。

Bouchard 等<sup>[17]</sup>报道了一个有趣的现象,该研究利用低流量缺血 (1 mL/min) 处理大鼠离体心脏 30 min 后,接着恢复正常灌注 20 min 制作大鼠离体心脏缺血再灌注损伤模型,缺血预适应组在缺血再灌注之前给予 5 min 血流预适应,结果发现,大麻素选择性 CB1 受体拮抗剂 SR141716A 和选择性 CB2 受体拮抗剂 SR144528 均能使缺血预适应对内皮细胞依赖型血管扩张剂 5 羟色胺 (5-HT) 诱导的内皮保护作用终止;有趣的是在心脏缺血再灌注之前或缺血再灌注时给予内源性大麻素十六酰甘油乙醇胺 (pamitoylethanolamide, PEA) 和 2-AG 干预也能模拟短时间缺血预适应对内皮的保护作用;然而选择性 CB2 受体拮抗剂 SR144528 使 PEA 和 2-AG 的上述作用终止。但选择性 CB1 受体拮抗剂 SR141716A 仅能使 PEA 的作用终止。另一个研究<sup>[18]</sup>发现一氧化氮 (NO) 诱导的心脏保护作用可能与 CB1 受体的激活有关,该研究发现,在大鼠离体心脏缺血再灌注损伤前经皮注射 NO 前体硝酸甘油 [0.15 mg/(h·kg)] 4 h 后,可使心脏组织内的内源性大麻素 2-AG 水平增高 3 倍,伴随心肌梗死面积降低 33%;然而 CB1 受体拮抗剂 AM 251 能够使硝酸甘油降低梗死面积的作用受到明显抑制,而 CB2 受体拮抗剂 AM 630 却无此效应。此外也有研究表明,内源性大麻素系统的心脏保护作用还可能与 CB1 和 CB2 受体之外的其他途径有关。Underdown 等<sup>[19]</sup>在动物研究中发现内源性大麻素 AEA 减少梗死面积的作用能够被 CB1 和 CB2 受体拮抗剂阻滞,然而 AEA 的心脏保护作用却不能够被选择性 CB1 和 CB2 受体激动剂模拟,这表明 AEA 可能通过其他尚未明确的机制发挥心脏保护作用。如近几年有研究表明大麻素还能够通过激活瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1)<sup>[20-21]</sup>、G 蛋白偶联受体 55 (G protein-coupled receptor 55, GPR55)<sup>[22]</sup> 发挥作用。

关于大麻素 CB2 受体在缺血再灌注损伤过程中发挥心脏保护作用的机制近几年进行了一些探索。Lepicier 等<sup>[23]</sup>发现在缺血再灌注模型中直接灌注内源性大麻素系统 2-AG 和 PEA 可减少心脏梗死面积、降低心肌损伤标志物水平和改善缺血后心室复苏能力。该研究也发现合成的 CB1 特异性配体 ACEA 和 CB2 受体特异性配体的 JWH015 均产生类似的心脏保护作用,然而 CB2 受体拮抗剂 SR144528 使 2-AG、PEA 的作用完全阻断,CB1 受体拮抗剂 SR141716 却仅能部分阻滞 2-AG 的作用。该研究还进一步揭示 PEA 对心脏保护作用与抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、细胞外信

号调节激酶 1/2 (extracellular regulated kinase 1/2, ERK 1/2) 和蛋白激酶 C (PKC) 活性有关。此外他们还在体内动物实验中发现 CB2 受体特异性激动剂 JWH-133 在心脏缺血前期、缺血期和再灌注期均能明显降低心肌梗死面积, 对心脏发挥保护作用<sup>[24]</sup>。最近研究<sup>[25]</sup>进一步证实了 JWH-133 对缺血再灌注心脏的保护作用。该研究发现在心肌再灌注前给予选择性 CB2 受体激动剂 JWH-133 干预可使心肌梗死面积显著减少, 同时还减少过氧化物产生, 增加 ERK 1/2 和信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 磷酸化, 并对中性粒细胞募集产生抑制效应。在体外, 他们观察到 JWH-133 还能够抑制人类中性粒细胞中 TNF- $\alpha$  诱导的趋化作用和整合素 CD18/CD11b 上调<sup>[25]</sup>。有趣的是, Di Filippo 等<sup>[26]</sup>报道, 合成的非选择性大麻素受体激动剂 WIN55212 对小鼠模型局灶性心肌缺血也能产生保护作用; 他们还进一步证实 WIN55212 的抗心肌缺血效应与其降低炎症性细胞因子 IL-1 $\beta$  和 CXCL8 的水平有关。同大多数研究结果类似, 他们也发现 WIN55212 对心脏的保护作用和抗炎作用可被选择性 CB2 受体拮抗剂 AM 630 阻断, 而选择性 CB1 受体拮抗剂 AM 251 却无此效应。此外, 在肝脏缺血再灌注损伤模型中也有研究<sup>[12]</sup>发现, CB2 受体激活不仅能够通过减少炎症细胞浸润, 降低组织和血清内 TNF- $\alpha$ 、巨噬细胞炎性蛋白 1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ )、MIP-2 和细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 水平, 而且也减轻肝组织损伤, 对缺血再灌注心脏发挥保护作用。关于 CB2 受体对心肌缺血再灌注损伤的保护作用最近通过 CB2 受体基因敲除小鼠模型得到进一步证实<sup>[27]</sup>, 该研究发现, CB2 基因敲除小鼠同 CB2 受体激动剂 JWH-133 处理过的野生小鼠相比, 在再灌注损伤 3 天后, 心脏的损伤面积更大, 远端心肌的凋亡和重构增加; 4 周后, CB2 基因敲除小鼠心脏的纤维化加重, 左心室功能障碍, 而野生小鼠的左心室功能恢复正常。在体外, 他们还发现 CB2 基因敲除的心肌细胞和成纤维细胞遭受活性氧刺激后更容易发生细胞死亡, 而使用 JWH-133 处理后细胞凋亡受到明显抑制。上述研究表明, 大麻素对缺血心脏的保护作用可能主要与 CB2 受体激活介导的抗炎、抗氧化和抗凋亡等作用有关, 但是目前研究仅仅局限于体外动物实验和细胞培养水平, 需要进一步人体实验证实。

除 CB2 受体外, CB1 受体在心肌缺血再灌注损伤过程中可能也发挥一定作用。Wagner 等<sup>[28]</sup>研究发现急性心肌梗死后心源性休克时, 循环单核细胞和血小板产生内源性大麻素 AEA 和 2-AG 显著增加; 选择性 CB1 受体拮抗剂 SR141716A 可预防梗死后低血压的发生, 但却加重内皮功能损害, 使死亡率增加。在后来的研究<sup>[29]</sup>工作中, 他们对动物造成实验性心肌梗死 24 h 后开始使用选择性 CB1 受体拮抗剂 AM-251 和非选择性大麻素受体激动剂 HU-210 干预 12 周, 结果显示, AM-251 和 HU-210 处理组的死亡率和梗死尺寸都没有显著变化, 但是 AM-251 显著降低收缩期压力和促进左心室重构, 而 HU-210 能够增加左心室舒张期末压力和保护内皮功能。有趣的是, 最近 Lepicier 等<sup>[30]</sup>研究证实大麻

素对缺血心脏的保护作用与 CB1 和 CB2 受体分布有关, 即在离体心脏中, CB1 和 CB2 受体的 mRNA 和蛋白均有表达; 但是 CB1 受体几乎全部分布在动脉和毛细血管的内皮细胞, 而 CB2 受体主要分布在心肌细胞和大动脉的内皮细胞。CB1 和 CB2 激动剂都能减少心肌梗死面积, 但只有 CB1 激动剂的作用能够被 NO 合成酶抑制剂抑制, 表明 CB1 受体激活通过 NO 和内皮细胞发挥心脏保护作用。此外, 关于 CB1 受体抑制剂 Rimonabant 肥胖研究计划 (Rimonabant in obesity RIO)<sup>[31]</sup>结果表明, CB1 受体拮抗剂 Rimonabant 具有降低腹型肥胖外, 还具有降低血压、抑制胰岛素抵抗、降低甘油三酯和升高高密度脂蛋白等作用。然而最近研究<sup>[32]</sup>表明, 正常和 CB1 基因敲除小鼠在制作心肌梗死模型之前给予 SR141716A 处理 1 周, 发现正常小鼠心肌梗死面积显著降低, 而 CB1 基因敲除小鼠组心肌梗死面积均没有显著变化。该研究提示 CB1 受体抑制剂 SR141716A 对梗死心脏的保护作用可能独立于 CB1 受体。Mukhopadhyay 等<sup>[33]</sup>最近报道, 抗肿瘤药物阿霉素可以诱导野生型小鼠 (CB1<sup>+/+</sup>) 心肌细胞死亡和纤维化, 使左心室功能发生障碍, 同时伴随氧化/硝化应激增加、抗氧化能力减退以及 P38-MAPK 和 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 激活, 而 CB1 基因敲除组小鼠 (CB1<sup>-/-</sup>) 发生上述心肌损伤的程度显著减轻; 他们还通过人心肌细胞原代培养发现, CB1 受体特异性抑制剂 Rimonabant 和 AM 281 对阿霉素诱导的心肌细胞死亡和 P38-MAPK、JNK 激活产生抑制作用。总之, CB1 受体的作用机制比较复杂, 目前对 CB1 受体在心肌缺血再灌注损伤中的作用也存在正反两方面的报道, 因此有必要进一步深入研究加以证实。

## 4 展望

内源性大麻素系统是一个极其复杂的网络系统, 参与中枢活动、脂质代谢、炎症、氧化应激和疼痛等的调节, 在多种脑血管疾病 (如脑卒中、多发性硬化)、代谢障碍 (腹型肥胖)、器官缺血再灌注损伤、疼痛等一系列广泛疾病中具有广泛的调节作用, 是近年来的研究热点之一。目前研究证实内源性大麻素 CB2 受体激活主要通过抗炎、抗氧化和抗凋亡等途径对缺血再灌注心脏产生保护作用, 表现出一定的临床应用前景, 但是目前的证据主要来自于细胞培养和动物实验水平, 其深层次的分子机制也尚未阐明, 因此需要进一步开展更加广泛的研究包括人体实验加以证实。至于 CB1 受体对心肌缺血再灌注损伤的保护作用, 尽管多数研究数据支持抑制 CB1 受体对心脏具有潜在的保护作用, 但是也有一些研究结果得出相反的结论, 因此也需要进一步研究证实。

## 【参考文献】

- [1] Lange RA, Hillis LD. Reperfusion therapy in acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*. 2002; **346** (13): 954-955.
- [2] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury [J]. *N Engl J Med*. 2007; **357** (11): 1121-1135.
- [3] Yellon DM, Hausenloy DJ. Realizing the clinical potential of ischemic preconditioning and postconditioning [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005; **2** (11): 568-575.

- [4] Tiefenbacher CP, Kapitz A, Dietz V, et al. Reduction of myocardial infarct size by fluvastatin [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; **285** (1): H59-64
- [5] Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA [J]. *Nature* 1990; **346** (6284): 561-564
- [6] Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids [J]. *Nature* 1993; **365** (6441): 61-65
- [7] Hao MX, Jiang LS, Fang NY, et al. The cannabinoid WIN 55,212-2 protects against oxidized LDL-induced inflammatory response in murine macrophages [J]. *J Lipid Res* 2010; **51** (8): 2181-190
- [8] Flaherty JT. Myocardial injury mediated by oxygen free radicals [J]. *Am J Med* 1991; **91** (3C): 79S-85S
- [9] Ferrari R. The role of mitochondria in ischemic heart disease [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; **28** (Suppl 1): S1-10
- [10] Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res* 1999; **43** (4): 860-878
- [11] Rajesh M, Mukhopadhyay P, Baikai S, et al. CB2-receptor stimulation attenuates TNF- $\alpha$ -induced human endothelial cell activation, transendothelial migration of monocytes, and monocyte-endothelial adhesion [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; **293** (4): H2210-218
- [12] Baikai S, Oseihyiaman D, Pan H, et al. Cannabinoid-2 receptor mediates protection against hepatic ischemia/reperfusion injury [J]. *FASEB J* 2007; **21** (8): 1788-800
- [13] Montecucco F, Burger F, Mach F, et al. CB2 cannabinoid receptor agonist JWH-015 modulates human monocyte migration through defined intracellular signaling pathways [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; **294** (3): H1145-155
- [14] Lagneux C, Lamontagne D. Involvement of cannabinoids in the cardioprotection induced by lipopolysaccharide [J]. *Br J Pharmacol* 2001; **132** (4): 793-796
- [15] Krylatov AV, Ugdyzhkova DS, Bematskaya NA, et al. Activation of type II cannabinoid receptors improves myocardial tolerance to arrhythmogenic effects of coronary occlusion and reperfusion [J]. *Bull Exp Biol Med* 2001; **131** (6): 523-525
- [16] Joyeux M, Amaud C, Godin-Ribuot D, et al. Endocannabinoids are implicated in the infarct size-reducing effect conferred by heat stress preconditioning in isolated rat hearts [J]. *Cardiovasc Res* 2002; **55** (3): 619-625
- [17] Bouchard JF, Lepicier P, Lamontagne D. Contribution of endocannabinoids in the endothelial protection afforded by ischemic preconditioning in the isolated rat heart [J]. *Life Sci* 2003; **72** (16): 1859-870
- [18] Wagner JA, Abesser M, Harvey-White J, et al. 2-Arachidonylglycerol acting on CB1 cannabinoid receptors mediates delayed cardioprotection induced by nitric oxide in rat isolated hearts [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; **47** (5): 650-655
- [19] Underdown NJ, Hiley CR, Ford WR. Anandamide reduces infarct size in rat isolated hearts subjected to ischemia-reperfusion by a novel cannabinoid mechanism [J]. *Br J Pharmacol* 2005; **146** (6): 809-816
- [20] Ross RA. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors [J]. *Br J Pharmacol* 2003; **140** (5): 790-801
- [21] Starowicz K, Nigam S, DiMarzio V. Biochemistry and pharmacology of endovanilloids [J]. *Pharmacol Ther* 2007; **114** (1): 13-33
- [22] Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor [J]. *Br J Pharmacol* 2007; **152** (7): 1092-101
- [23] Lepicier P, Bouchard JF, Lagneux C, et al. Endocannabinoids protect the rat isolated heart against ischemia [J]. *Br J Pharmacol* 2003; **139** (4): 805-815
- [24] Lepicier P, Bibeau-Poirier A, Lagneux C, et al. Signaling pathways involved in the cardioprotective effects of cannabinoids [J]. *J Pharmacol Sci* 2006; **102** (2): 155-66
- [25] Montecucco F, Lenglet S, Braunsreuther V, et al. CB2 cannabinoid receptor activation is cardioprotective in a mouse model of ischemia/reperfusion [J]. *J Mol Cell Cardiol* 2009; **46** (5): 612-620
- [26] Di Filippo C, Rossi F, Rossi S, et al. Cannabinoid CB2 receptor activation reduces mouse myocardial ischemia-reperfusion injury: involvement of cytokine/chemokines and PMN [J]. *J Leukoc Biol* 2004; **75** (3): 453-459
- [27] Defer N, Wan J, Soukani R, et al. The cannabinoid receptor type 2 promotes cardiac myocyte and fibroblast survival and protects against ischemia/reperfusion-induced cardiomyopathy [J]. *FASEB J* 2009; **23** (7): 2120-130
- [28] Wagner JA, Hu K, Bauersachs J, et al. Endogenous cannabinoids mediate hypotension after experimental myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38** (7): 2048-054
- [29] Wagner JA, Hu K, Karcher J, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism promotes remodeling and cannabinoid treatment prevents endothelial dysfunction and hypotension in rats with myocardial infarction [J]. *Br J Pharmacol* 2003; **138** (7): 1251-258
- [30] Lepicier P, Lagneux C, Sirois MG, et al. Endothelial CB1-receptors limit infarct size through NO formation in rat isolated hearts [J]. *Life Sci* 2007; **81** (17-18): 1373-380
- [31] Scheen AJ. CB1 receptor blockade and its impact on cardiometabolic risk factors: overview of the RID programme with rimonabant [J]. *J Neuroendocrinol* 2008; **20** (Suppl 1): 139-146
- [32] Lin SY, Davidson SM, Yellon DM, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant protects against acute myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol* 2009; **104** (6): 781-792
- [33] Mukhopadhyay P, Rajesh M, Baikai S, et al. CB1 cannabinoid receptors promote oxidative stress and cell death in murine models of doxorubicin-induced cardiomyopathy and in human cardiomyocytes [J]. *Cardiovasc Res* 2010; **85** (4): 773-784

(此文编辑 许雪梅)