

# 华佗救心丸对异丙肾上腺素诱导小鼠急性心肌缺血的作用

许菲<sup>1</sup>, 王桐生<sup>1,2</sup>, 李龙飞<sup>3</sup>, 王守旭<sup>3</sup>, 赵冰<sup>3</sup>, 李莉<sup>1\*</sup>

(1. 安徽中医药大学中西医结合学院药理学教研室, 安徽合肥 230012; 2. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽合肥 230012; 3. 华佗国药股份有限公司, 安徽亳州 230041)

**摘要:** **目的** 研究华佗救心丸对异丙肾上腺素诱导小鼠急性心肌缺血的保护作用及其机制。**方法** 将小鼠随机分为正常组、模型组、普萘洛尔组 (20 mg/kg) 和华佗救心丸高、中、低剂量组 (40、20、10 mg/kg), 每组 10 只, 连续灌胃给药 10 d。第 7 天开始, 除正常组外, 各组小鼠均皮下注射 ISO (20 mg/kg), 连续 3 d。记录小鼠心电图 I ΔT I 波及心率变化, 检测血清乳酸脱氢酶 (LDH) 和肌钙蛋白 I (cTnI) 水平, 观察心肌病理组织学改变, 检测心肌组织超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性和丙二醛 (MDA) 水平, 免疫荧光染色法检测心肌组织活性氧 (ROS) 荧光强度, 免疫组化和 Western blot 法检测心肌组织炎症因子白介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 (TNF-α) 蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 华佗救心丸各剂量组均能抑制小鼠心电图 T 波变异及心率加快 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 降低血清 LDH 和 cTnI 水平 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 改善心肌组织病理损伤程度; 降低 ROS 荧光强度 ( $P < 0.01$ ) 和 MDA 水平 ( $P < 0.05$ ), 升高 GSH-Px 和 SOD 活性 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 降低心肌 IL-6、TNF-α 蛋白表达 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 华佗救心丸对异丙肾上腺素诱导的小鼠急性心肌缺血有明显保护作用, 其机制可能与抗氧化应激和抑制炎症反应有关。

**关键词:** 华佗救心丸; 急性心肌缺血; 氧化应激; 炎症反应

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2023)07-2359-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.07.043

心肌缺血常指由于冠脉狭窄致心脏血液灌注减少, 心肌能量代谢紊乱的一种病理状态, 会引起心绞痛、心肌梗死和心力衰竭, 甚至诱发心源性猝死<sup>[1]</sup>, 发病率在我国正呈明显增长趋势<sup>[2]</sup>。缺血心肌产生过量氧自由基诱导心肌细胞氧化损伤<sup>[3]</sup>, 同时诱发炎症风暴进一步加重心肌损伤<sup>[4]</sup>, 是心肌缺血重要的病理生理机制。

华佗救心丸为国家中药保护品种, 由人工麝香、人参茎叶总皂苷、三七、人工牛黄、蟾酥、冰片组成, 具有益气活血、化痰通络等功效, 主要用于痰浊瘀血、痹阻心脉而致的胸痹心痛 (冠心病、心绞痛) 等<sup>[5-6]</sup>, 但其作用机制尚未完全明确。本研究考察华佗救心丸对异丙肾上腺素诱导小鼠急性心肌缺血的影响, 并探讨其可能的作用机制, 以期为其在临床有效使用提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级雄性昆明小鼠 60 只, 体质量 18~22 g, 购自河南斯克西斯生物科技股份有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (豫) 2020-0005, 实验经安徽中医药大学实验动物伦理委员会审批 (伦理号 AHUCM-mouse-2022049)。小鼠于昼夜 12 h 交替照明环境下饲养, 控制温度 20~25 °C, 相对湿度 40%~70%。

**1.2 药物** 华佗救心丸 (华佗国药股份有限公司, 规格

25 mg/粒, 批号 20201201); 普萘洛尔 (江苏亚邦爱普森药业有限公司, 批号 E211019); 异丙肾上腺素 (上海禾丰制药有限公司, 批号 41211101)。

**1.3 试剂** LDH、cTnI、GSH-Px、SOD 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号 20220419、20220425、20220427、20220616); MDA 试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司, 批号 20220414); ROS 染液 (美国 Sigma 公司, 货号 D7008); DAPI、自发荧光淬灭剂、抗荧光淬灭封片剂 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 货号 G1012、G1221、G1401); IL-6、TNF-α、β-actin 抗体 (成都正能生物技术有限责任公司, 批号 L24JU01、L23JU05、KK1021)。

**1.4 仪器** 冰冻切片机 (美国 Thermo 公司, 型号 Cryotome E); 心电图机 (广州市三锐电子科技有限公司, 型号 ECG-2303B); 酶标仪 (深圳雷杜生命科学股份有限公司, 型号 RT-6000); 石蜡切片机 (德国 Leica 公司, 型号 RM2245); 正置荧光显微镜、成像系统 (日本尼康公司, 型号 Nikon Eclipse C1、Nikon DS-U3); 光学显微镜 (日本 Olympus 公司, 型号 IX81)。

## 2 方法

**2.1 分组、造模和给药** SPF 级雄性小鼠 60 只, 适应性饲养 3 d 后, 随机分为正常组、模型组、普萘洛尔组 (20

收稿日期: 2022-12-22

基金项目: 安徽中医药大学教育基金会资助项目 (RH2100000231)

作者简介: 许菲 (1998—), 女, 硕士生, 研究方向为中药心血管药理。Tel: 15385402914, E-mail: 2264415184@qq.com

\* 通信作者: 李莉 (1973—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为中药药理。Tel: 15055105216, E-mail: llyl1972@163.com

mg/kg) 和华佗救心丸高、中、低剂量 (40、20、10 mg/kg, 分别相当于临床等效剂量的 2、1、0.5 倍) 组, 每组 10 只。各给药组灌胃给予相应剂量药物, 正常组与模型组灌胃给予等量蒸馏水, 每天 1 次, 连续 10 d。给药第 6 天, 各组小鼠采用 3.5% 水合氯醛 (350 mg/kg) 麻醉, 于鼠板固定, 采用标准肢导联, 待基线平稳后, 以走纸速度 50 mm/s、灵敏度 20 mm/mV 测 II 导联心电图。第 7 天给药后 30 min, 各给药组和模型组小鼠背部皮下注射异丙肾上腺素 (20 mg/kg), 连续 3 d, 正常组皮下注射等量生理盐水<sup>[7-8]</sup>。造模结束 24 h 后, 再次麻醉小鼠, 测心电图, 眼底静脉丛取血, 处死小鼠, 摘取心脏, 每组随机取 4 只用 4% 多聚甲醛固定, 剩余在冰上切除多余组织, 仅留左心室, 冰生理盐水清洗, 置于 -80 °C 冰箱中冷冻保存, 进行后续相关指标检测。

2.2 心电图变化分析 收集心电图纸, 分析各组小鼠造模前后心电图变化, 计算 |ΔT| 值及心率。公式为 |ΔT| = 末次药后 T 波高度 - 造模前 T 波高度。

2.3 血清 LDH、cTnI 水平检测 小鼠血液室温放置 2 h, 4 °C、4 000 r/min 离心 15 min, 取上清, 微板法检测血清 LDH、cTnI 水平。

2.4 心肌病理组织学观察 心脏组织用 4% 多聚甲醛固定后, 脱水, 包埋, 5 μm 切片, HE 染色, 在光学显微镜下观察其病理组织学变化。

2.5 心肌组织 SOD、GSH-Px 活性及 MDA 水平检测 取冰冻心肌组织适量, 称定质量, 匀浆, 4 °C、5 000 r/min 离心 10 min, 取上清, 按试剂盒说明书操作步骤检测心肌组织 SOD、GSH-Px 活性和 MDA 水平。

2.6 免疫荧光染色法检测心肌组织 ROS 荧光强度 取冰冻心肌组织适量, OCT 包埋, 冰冻切片机切片。山羊血清封闭, 加入自发荧光淬灭剂 5 min, 流水冲洗 10 min, 滴加 ROS 染液, 孵育 30 min, PBS 充分洗涤 3 次, 每次 5 min, 切片稍甩干后在圈内滴加 DAPI 染液, 避光室温孵育 10 min, 再次洗涤, 切片稍甩干后用抗荧光淬灭封片剂封片, 于荧光显微镜下观察并采集图像。活细胞中的 ROS 显示红色荧光, Image J 软件分析组织细胞中 ROS 荧光强度。

2.7 免疫组化法检测心肌组织炎症因子 IL-6、TNF-α 蛋白表达 取心肌组织石蜡切片, 于抗原修复液中煮沸 20 min, 冷却, 滴加内源性过氧化物酶室温反应 10 min, PBST 水洗, 一抗 4 °C 孵育过夜, PBST 水洗, 反应增强液孵育 20 min, PBST 水洗, 二抗室温孵育 40 min, PBST 水洗, DAB 显色, PBST 终止, 苏木精染核 2 min, 水洗, 温水返蓝, 反向脱蜡水化, 透明中性树胶封片, 拍照观察。IL-6 和 TNF-α 阳性细胞表现为细胞浆内有黄色或棕黄颗粒沉积, 阴性对照则无, 使用 Image J 软件进行分析。

2.8 Western blot 法检测心肌组织 IL-6、TNF-α 蛋白表达 取适量冰冻心肌组织用冷 PBS 洗涤 2 次, 控干称定质量, 加入适量含 1 mmol/L PMSF 的冷裂解缓冲液裂解, 研磨, 冰上孵育 20 min, 4 °C、12 000 r/min 离心 5 min,

总蛋白含量使用 BCA 试剂盒定量并调整浓度。蛋白变性后上样, 电泳, 转膜, 加入一抗 4 °C 下孵育过夜, TBST 清洗, 加入二抗孵育 1.5 h, TBST 清洗, 加入 ECL 发光液曝光。扫描图像后通过 Image J 软件进行分析, 目的蛋白相对表达量 = 目的蛋白灰度值 / 内参 β-actin 灰度值。

2.9 统计学分析 通过 SPSS 23.0 软件进行处理, 数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 事后多重比较采用 LSD-*t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 3 结果

3.1 华佗救心丸对急性心肌缺血小鼠心电图的影响 如表 1、图 1 所示, 与正常组比较, 部分模型组小鼠心电图出现 T 波抬高, 部分出现 T 波低平甚至倒置, |ΔT| 变化升高 ( $P < 0.01$ ), 心率加快 ( $P < 0.01$ ), 提示心肌缺血模型制备成功; 与模型组比较, 华佗救心丸高、中剂量和普萘洛尔组小鼠 T 波变异及心率变化均受到抑制 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 低剂量组 T 波及心率无明显变化 ( $P > 0.05$ )。

表 1 华佗救心丸对急性心肌缺血小鼠 |ΔT|、心率的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

组别	ΔT  (×10 <sup>3</sup> )/mV	心率/(次·min <sup>-1</sup> )
正常组	28±7	376±48
模型组	297±76**	465±81**
普萘洛尔组	114±42 <sup>△△</sup>	343±68 <sup>△△</sup>
华佗救心丸组(高)	164±59 <sup>△△</sup>	372±70 <sup>△</sup>
华佗救心丸组(中)	136±56 <sup>△△</sup>	351±69 <sup>△△</sup>
华佗救心丸组(低)	227±84	416±91

注: 与正常组比较, \*  $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>△</sup>  $P < 0.05$ , <sup>△△</sup>  $P < 0.01$ 。

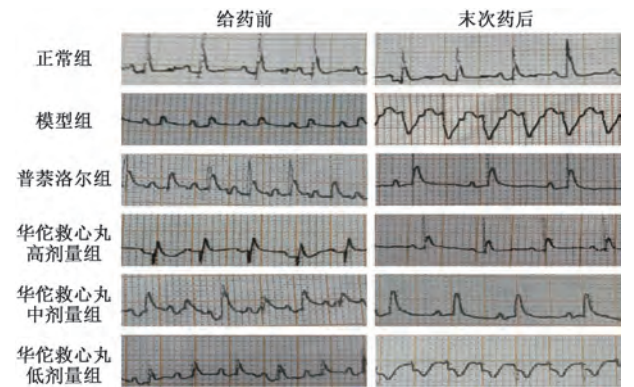
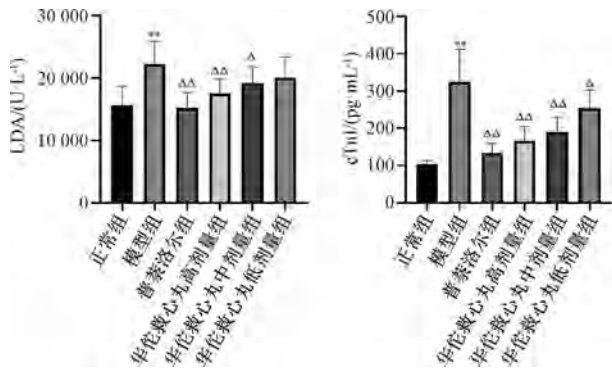


图 1 华佗救心丸对急性心肌缺血小鼠心电图的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

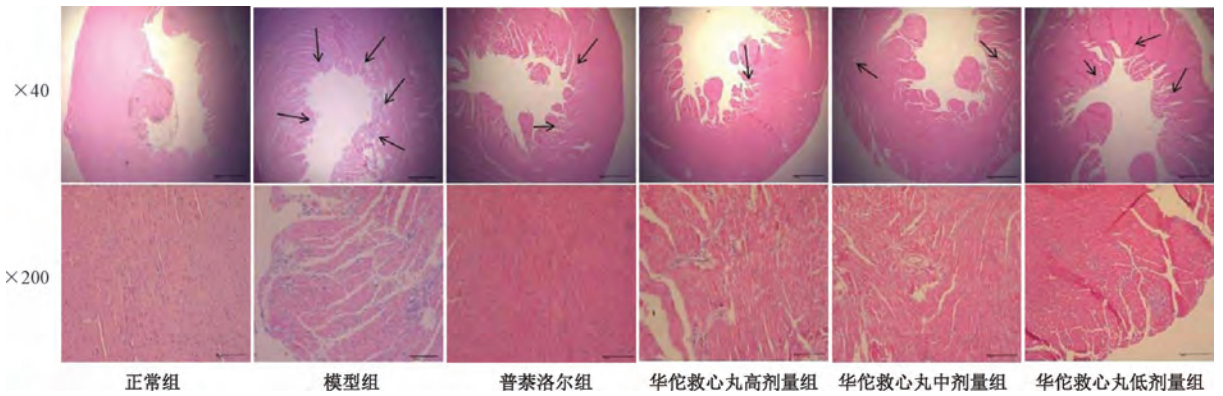
3.2 华佗救心丸对急性心肌缺血小鼠血清 LDH、cTnI 水平的影响 与正常组比较, 模型组小鼠血清 LDH、cTnI 水平升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 华佗救心丸高、中剂量组和普萘洛尔组小鼠血清 LDH、cTnI 水平降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 低剂量组小鼠血清 cTnI 水平降低 ( $P < 0.05$ ), 而 LDH 水平无明显变化 ( $P > 0.05$ ), 见图 2。

3.3 华佗救心丸对急性心肌缺血小鼠病理组织学的影响 正常组小鼠心肌纤维形态正常, 排列整齐; 模型组小鼠心肌内膜下心肌纤维水肿明显, 间质水肿, 可见大量局灶性



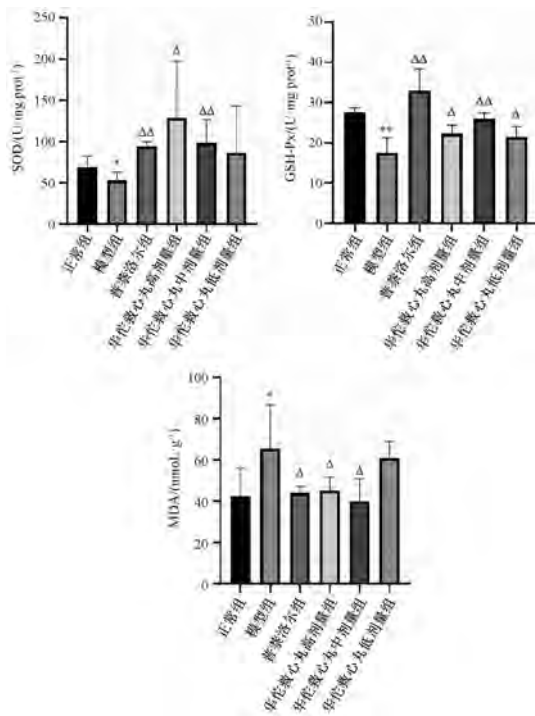
注：与正常组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较， $^{\Delta}P < 0.05$ ， $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。

图2 华佗救心丸对急性心肌梗死小鼠血清LDH、cTnI水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )



注：黑色箭头指示浸润性炎症细胞。

图3 华佗救心丸对急性心肌梗死小鼠病理组织学变化的影响



注：与正常组比较，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较， $^{\Delta}P < 0.05$ ， $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。

图4 华佗救心丸对急性心肌梗死小鼠心肌组织SOD、GSH-Px活性和MDA水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

心肌纤维断裂、坏死消失，伴大量炎细胞浸润；华佗救心丸高、中剂量组及普萘洛尔组小鼠心肌组织可见心肌纤维坏死灶和炎细胞浸润减少，心肌纤维排列基本正常；低剂量组较高、中剂量组可见坏死灶及炎细胞浸润，见图3。

3.4 华佗救心丸对急性心肌缺血小鼠心肌组织SOD、GSH-Px活性和MDA水平的影响 与正常组比较，模型组小鼠心肌组织SOD、GSH-Px活性降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，MDA水平升高 ( $P < 0.05$ )；与模型组比较，华佗救心丸高、中剂量组和普萘洛尔组小鼠心肌组织SOD、GSH-Px活性升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，MDA水平降低 ( $P < 0.05$ )，低剂量组小鼠心肌组织GSH-Px活性升高 ( $P < 0.05$ )，SOD活性、MDA水平无明显变化 ( $P > 0.05$ )，见图4。

3.5 华佗救心丸对急性心肌缺血小鼠心肌组织ROS荧光强度的影响 与正常组比较，模型组小鼠心肌组织ROS平均荧光强度升高 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，华佗救心丸高、中剂量组及普萘洛尔组小鼠心肌组织ROS平均荧光强度降低 ( $P < 0.01$ )，低剂量组小鼠心肌组织ROS平均荧光强度无明显变化 ( $P > 0.05$ )，见图5。

3.6 华佗救心丸对急性心肌缺血小鼠心肌组织IL-6、TNF- $\alpha$ 蛋白表达的影响

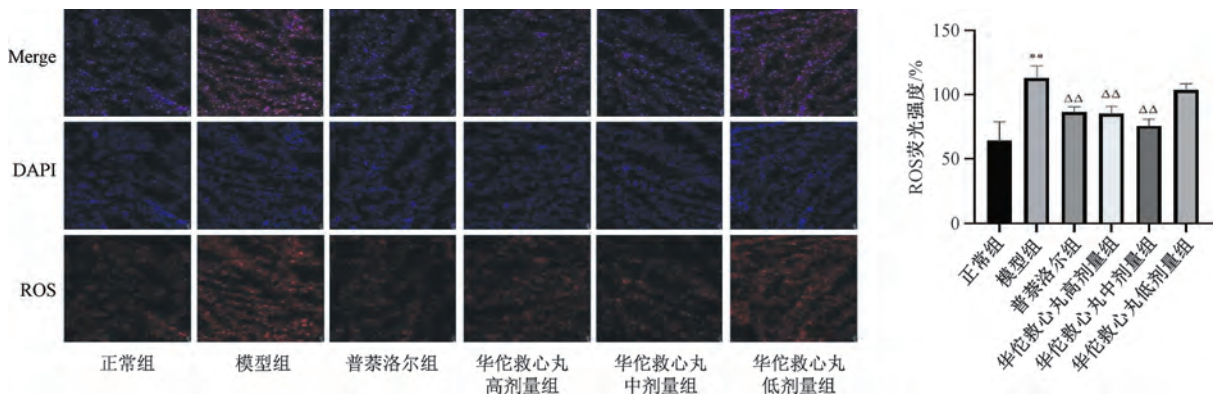
3.6.1 免疫组化法 正常组小鼠心肌组织细胞胞浆内出现少量棕黄色阳性颗粒。与正常组比较，模型组小鼠心肌组织IL-6、TNF- $\alpha$ 阳性细胞相对表达量升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )；与模型组比较，华佗救心丸高、中剂量组及普萘洛尔组小鼠心肌组织IL-6、TNF- $\alpha$ 阳性细胞相对表达量降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，低剂量组IL-6、TNF- $\alpha$ 阳性细胞相对表达量无明显变化 ( $P > 0.05$ )，见图6。

3.6.2 Western blot法 与正常组比较，模型组小鼠心肌组织IL-6、TNF- $\alpha$ 蛋白表达升高 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，华佗救心丸高、中剂量组及普萘洛尔组小鼠心肌组织IL-6、TNF- $\alpha$ 蛋白表达降低 ( $P < 0.01$ )，低剂量组小鼠心肌组织IL-6、TNF- $\alpha$ 蛋白表达无明显变化 ( $P > 0.05$ )，见图7。

#### 4 讨论

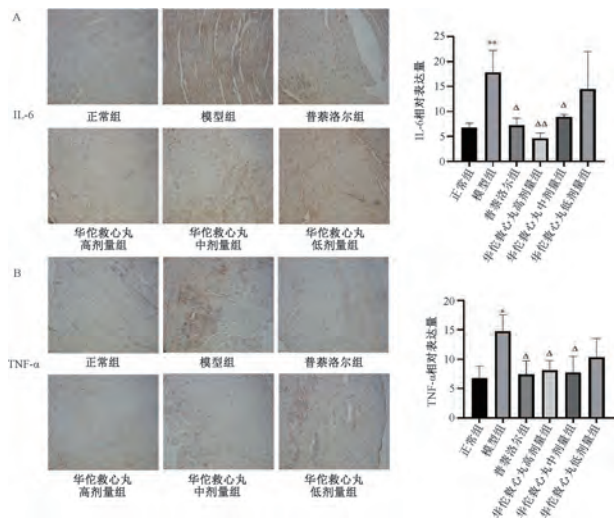
大剂量异丙肾上腺素皮下注射后过度兴奋心脏 $\beta_1$ 受体，心肌耗氧量急剧增加，诱发急性心肌梗死<sup>[9-10]</sup>。本实





注：与正常组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，<sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$ 。

图5 华佗救心丸对急性心肌梗死小鼠心肌组织 ROS 荧光强度的影响 ( $\times 200, \bar{x} \pm s, n = 6$ )

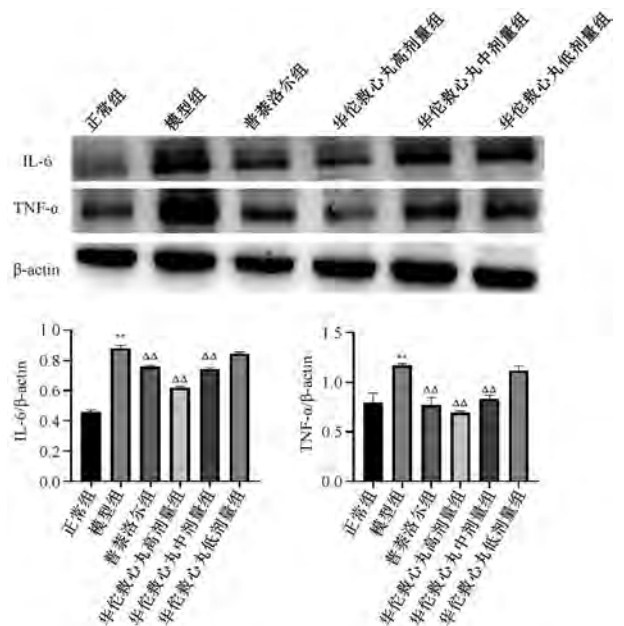


注：与正常组比较，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，<sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ，<sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$ 。

图6 华佗救心丸对急性心肌梗死小鼠心肌组织 IL-6、TNF- $\alpha$  表达的影响 (免疫组化,  $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

实验发现，采用 20 mg/kg 异丙肾上腺素连续皮下注射 3 d 后，小鼠心电图  $\Delta T$  升高，心率加快，提示小鼠出现急性心肌梗死，与文献报道一致<sup>[11]</sup>。cTnI 是心肌组织特有的一种调节蛋白，在心肌收缩过程中起重要作用<sup>[12]</sup>，当心肌细胞缺血时，细胞膜通透性增加，cTnI、LDH 和磷酸肌酸激酶等会通过细胞膜进入血液循环，是心肌细胞损伤敏感和特异性的血清标志物<sup>[13]</sup>。本实验结果显示，模型组小鼠血清 LDH 和 cTnI 水平异常升高，心内膜下心肌纤维肿胀、断裂和坏死，炎细胞浸润明显，提示小鼠出现明显心肌损伤；华佗救心丸能够明显抑制 ISO 诱导的小鼠心电图 T 波改变，减少心肌细胞内 LDH 和 cTnI 的释放，改善心肌病理学变化，提示华佗救心丸对 ISO 致小鼠急性心肌梗死有保护作用。

当心肌细胞缺血时，线粒体呼吸链和 NAD(P)H 氧化酶等会产生过多的 ROS<sup>[14]</sup>，当超过自身 SOD 和 GSH-Px 等抗氧化系统的清除能力后，ROS 会作用于心肌细胞的生物大分子（生物膜、蛋白、DNA），发生过氧化变性、交联



注：与正常组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，<sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$ 。

图7 华佗救心丸对急性心肌梗死小鼠心肌组织 IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

和断裂，从而引起心肌细胞肥大、炎症、凋亡甚至坏死等<sup>[15]</sup>。MDA 是细胞膜脂质过氧化产物，能改变细胞膜的通透性而损伤心肌细胞<sup>[16]</sup>。本实验结果显示，给予华佗救心丸干预后，异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌组织中 SOD 和 GSH-Px 活性升高，心肌组织中 ROS 荧光强度和 MDA 水平降低，提示抗氧化应激是其保护缺血心肌的重要靶点之一。

炎症反应在心肌缺血后的心肌损伤中扮演重要角色，适当发生有助于早期坏死细胞碎片的清除，还能促进修复期伤口愈合、瘢痕形成，但过度时会加剧心肌损伤和心脏不良重塑<sup>[17]</sup>。IL-6、TNF- $\alpha$  是心肌损伤时主要促炎标志物，能诱导外周血液中更多的中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞被招募至损伤心肌，启动炎症级联反应，激发更剧烈的炎症反应<sup>[18]</sup>，引起心脏肥大、过度纤维化和凋亡<sup>[19]</sup>。包括 IL-6、TNF- $\alpha$  在内的炎症标志物已成为临床预测急性心肌梗死预后和危险分层评分的重要依据<sup>[20]</sup>，减轻心肌炎症反应

也成为目前治疗心肌缺血的新靶点。本实验结果显示, 模型组小鼠心肌炎细胞浸润明显, IL-6、TNF- $\alpha$  表达升高; 华佗救心丸能降低小鼠心肌中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达, 减轻心肌组织炎症反应, 提示抗炎可能是华佗救心丸减轻心肌缺血损伤的另一重要靶点。

综上所述, 华佗救心丸对异丙肾上腺素所致小鼠急性心肌缺血有保护作用, 可能与其清除自由基增强抗氧化酶活性及抑制炎症因子表达减轻炎症反应有关。

#### 参考文献:

[ 1 ] Shah M, Patil S, Patel B, *et al.* Causes and predictors of 30-day readmission in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(4): e4310.

[ 2 ] 佚名. 世界卫生组织发布 2019 年全球卫生面临的 10 项威胁[J]. 中国卫生政策研究, 2019, 12(1): 54.

[ 3 ] Chen C L, Zhang L, Jin Z, *et al.* Mitochondrial redox regulation and myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(1): C12-C23.

[ 4 ] Dzedzic E A, Gałsior J S, Tuzimek A, *et al.* Investigation of the associations of novel inflammatory biomarkers-systemic inflammatory index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) -with the severity of coronary artery disease and acute coronary syndrome occurrence[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9553.

[ 5 ] 周文莉, 钟勤霜, 李龙飞, 等. 华佗救心丸抗心肌缺血及活血化瘀作用的初步药效研究[J]. 中南药学, 2020, 18(3): 402-406.

[ 6 ] 周文莉, 祝宇龙, 李龙飞, 等. HPLC 法同时测定华佗救心丸中 8 种蟾蜍二烯内酯[J]. 中成药, 2020, 42(5): 1135-1138.

[ 7 ] 舒海燕, 杨仕林. 丹参饮不同提取工艺样品对急性心肌缺血模型小鼠的保护作用[J]. 中国药房, 2016, 27(7): 913-915.

[ 8 ] Wang Y, Zhao W S, Li D, *et al.* The beneficial effects of electroacupuncture at PC6 Acupoints (Neiguan) on myocardial ischemia in ASIC3<sup>-/-</sup> mice [J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2018, 11(3): 88-96.

[ 9 ] Su M, Zhu L, Zhang Y, *et al.* Structural basis of the activation of heterotrimeric Gs-protein by isoproterenol-bound  $\beta_1$ -

adrenergic receptor[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(1): 59-71.

[ 10 ] 王亦如, 蔡新华. 盐酸异丙肾上腺素腹腔注射建立心肌缺血性坏死大鼠模型的最佳药物浓度研究[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(10): 922-926.

[ 11 ] 王宇卿, 朱丹妮, 张洁琼, 等. 生脉冻干粉口服对异丙肾上腺素致小鼠心肌缺血损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 15-17.

[ 12 ] Lu Q, Pan B, Bai H, *et al.* Intracellular cardiac troponin I plays a functional role in regulating *Atp2a2* expression in cardiomyocytes[J]. *Genes Dis*, 2021, 9(6): 1689-1700.

[ 13 ] Chaulin A. Cardiac troponins: Contemporary biological data and new methods of determination [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17: 299-316.

[ 14 ] Jiang L, Yin X, Chen Y H, *et al.* Proteomic analysis reveals ginsenoside Rb1 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ROS production from mitochondrial complex I[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1703-1720.

[ 15 ] Kura B, Szeiffova Bacova B, Kalocayova B, *et al.* Oxidative stress-responsive microRNAs in heart injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1): 358.

[ 16 ] Aladağ N, Asoğlu R, Ozdemir M, *et al.* Oxidants and antioxidants in myocardial infarction (MI): Investigation of ischemia modified albumin, malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase in individuals diagnosed with ST elevated myocardial infarction (STEMI) and non-STEMI (NSTEMI) [J]. *J Med Biochem*, 2021, 40(3): 286-294.

[ 17 ] Fang L, Moore X L, Dart A M, *et al.* Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(3): 305-312.

[ 18 ] Jaén R I, Val-Blasco A, Prieto P, *et al.* Innate immune receptors, key actors in cardiovascular diseases[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(7): 735-749.

[ 19 ] 陈海璇, 陈业群, 朱金秀. 急性心肌梗死后关键炎症因子的调控作用及意义 [J]. 实用心电学杂志, 2022, 31(1): 13-17.

[ 20 ] 张静敏, 高永莉, 叶 磊, 等. 炎症标志物在急性心肌梗死中的预测作用[J]. 医学综述, 2020, 26(18): 3566-3571.