



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

紫苏醛对心肌缺血/再灌注损伤大鼠心肌保护作用机制及其最佳剂量研究

张小赏, 童随阳, 操传斌

【摘要】 **背景** 急性心肌梗死后可以通过介入治疗开通罪犯血管以挽救濒死心肌, 但罪犯血管开通后中性粒细胞浸润、内皮细胞功能障碍等会引发心肌缺血/再灌注(I/R)损伤, 通过药物调动内源性保护机制是对抗心肌I/R损伤的重要策略。紫苏醛(PAH)具有很强的抗炎、抗真菌作用, 但其对心肌I/R损伤的作用尚不明确。**目的** 探讨PAH对心肌I/R损伤大鼠心肌保护作用机制及其最佳剂量。**方法** 2020年6月至2021年6月, 从32只SPF级成年雄性Sprague-Dawley大鼠中选取20只随机分为假手术组、I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组, 每组4只。假手术组、I/R损伤组给予0.5%羧甲基纤维素连续灌胃1周, PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组分别给予18、36、72 mg/kg的PAH连续灌胃1周, 之后I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组建立心肌I/R损伤模型; 假手术组做相同的手术, 但只穿线不结扎。比较五组大鼠血清心肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)水平及心肌损伤评分。将剩余的12只大鼠随机分为假手术组、I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组, 每组4只, 干预方法同上; 比较三组大鼠血浆肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(IFN)- γ 、白介素(IL)-6水平。**结果** I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI、CK、LDH水平高于假手术组($P<0.05$); PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI水平低于I/R损伤组, PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清CK、LDH水平低于I/R损伤组($P<0.05$); PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI、CK水平低于PAH18+I/R损伤组, PAH72+I/R损伤组大鼠血清LDH水平低于PAH18+I/R损伤组($P<0.05$); PAH72+I/R损伤组大鼠血清CK、LDH水平低于PAH36+I/R损伤组($P<0.05$)。假手术组大鼠心肌损伤评分为0; PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠心肌损伤评分低于I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组($P<0.05$)。I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组大鼠血浆TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平高于假手术组($P<0.05$); PAH36+I/R损伤组大鼠血浆TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平低于I/R损伤组($P<0.05$)。**结论** PAH可通过抑制炎症反应来减轻心肌I/R损伤大鼠的心肌损伤程度, 进而发挥心肌保护作用, 且其最佳剂量为36 mg/kg。

【关键词】 心肌再灌注损伤; 心肌缺血再灌注损伤; 紫苏醛; 炎症反应

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.046

张小赏, 童随阳, 操传斌. 紫苏醛对心肌缺血/再灌注损伤大鼠心肌保护作用机制及其最佳剂量研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(3): 38-42. [www.syxnf.net]

ZHANG X S, TONG S Y, CAO C B. Protective mechanism and optimal dose of perillaldehyde on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(3): 38-42.

Protective Mechanism and Optimal Dose of Perillaldehyde on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats

ZHANG Xiaoshang, TONG Suiyang, CAO Chuanbin

Department of Cardiology, Suizhou Hospital of Hubei University of Medicine, Suizhou 441300, China

Corresponding author: CAO Chuanbin, E-mail: caochuanbin001@163.com

【Abstract】 **Background** After acute myocardial infarction, criminal blood vessels can be opened through interventional therapy to save dying myocardium, but neutrophil infiltration and endothelial cell dysfunction will lead to myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury. Mobilizing endogenous protective mechanism through drugs is an important strategy to combat myocardial I/R injury. Perillaldehyde (PAH) has strong anti-inflammatory and antifungal effects, but its effect on myocardial I/R injury is not clear. **Objective** To investigate the protective mechanism and optimal dose of PAH on myocardial I/R injury in rats. **Methods** From June 2020 to June 2021, 20 rats were selected from 32 SPF adult male Sprague-Dawley rats

基金项目: 湖北省科技计划项目(2020CFB179); 湖北医药学院自由探索基金项目(FDFR201905)

441300湖北省随州市, 湖北医药学院附属随州医院心血管内科

通信作者: 操传斌, E-mail: caochuanbin001@163.com

and randomly divided into Sham group, I/R injury group, PAH18+I/R injury group, PAH36+I/R injury group and PAH72+I/R injury group, with 4 rats in each group. The Sham group and I/R injury group were given 0.5% carboxycellulose continuous gastric perfusion for 1 week, and the PAH18+I/R injury group, PAH36+I/R injury group and PAH72+I/R injury group were given PAH of 18, 36 and 72 mg/kg respectively for 1 week, and then the myocardial I/R model was established in I/R injury group, PAH18+I/R injury group, PAH36+I/R injury group and PAH72+I/R injury group, and the Sham group underwent the same operation, but only threading without ligation. The levels of serum cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and myocardial injury score were compared among the five groups. The remaining 12 rats were randomly divided into Sham group, I/R injury group, and PAH36+I/R injury group, with 4 rats in each group, and the intervention method was the same as above. The levels of tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ and interleukin (IL)-6 in plasma were compared among the three groups. **Results** The levels of serum cTnI, CK and LDH in I/R injury group, PAH18+I/R injury group, PAH36+I/R injury group and PAH72+I/R injury group were higher than those in Sham group ($P < 0.05$); the levels of serum cTnI in the PAH36+I/R injury group and PAH72+I/R injury group were lower than those in the I/R injury group, while the levels of serum CK and LDH in PAH18+I/R injury group, PAH36+I/R injury group and PAH72+I/R injury group were lower than those in I/R injury group ($P < 0.05$); the levels of serum cTnI and CK in the PAH36+I/R injury group and PAH72+I/R injury group were lower than those in the PAH18+I/R injury group, and the level of serum LDH in the PAH72+I/R injury group was lower than that in the PAH18+I/R injury group ($P < 0.05$); the serum levels of CK and LDH in the PAH72+I/R injury group were lower than those in the PAH36+I/R injury group ($P < 0.05$). The myocardial injury score of the rats in the Sham group was 0; the myocardial injury scores of rats in PAH36+I/R injury group and PAH72+I/R injury group were lower than those in I/R injury group and PAH18+I/R injury group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α , IFN- γ and IL-6 in plasma of the rats in the I/R injury group and PAH36+I/R injury group were higher than those in the Sham group ($P < 0.05$); the levels of TNF- α , IFN- γ and IL-6 in plasma of the PAH36+I/R injury group were lower than those of the I/R injury group ($P < 0.05$). **Conclusion** PAH can reduce the degree of myocardial injury in rats with myocardial I/R injury by inhibiting inflammatory response, and then play a myocardial protective role, and the optimal dose is 36 mg/kg.

【Key words】 Myocardial reperfusion injury; Myocardial ischemic reperfusion injury; Perillaldehyde; Inflammatory response

急性心肌梗死是冠心病的严重类型,急性ST段抬高型心肌梗死是致死、致残的主要原因^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)可快速、有效地开通罪犯血管、挽救心肌^[2],但缺血的心肌组织得到灌注后损伤反而加重,出现如心律失常、原有梗死面积扩大、心室功能低下加重等现象^[3]。其发生机制包括活性氧产生增加、血管通透性增加引起炎症反应、细胞凋亡等^[4],而药物处理或调动内源性保护机制是对抗心肌缺血/再灌注(ischemic/reperfusion, I/R)损伤的重要策略,且近年来中医药在心肌I/R损伤的治疗中应用越来越广泛^[5]。紫苏醛(perilla aldehyde, PAH)是从中药紫苏中提取的精油的主要成分,是一种天然单萜类化合物,日常中被用作食品添加剂。多项研究表明,PAH具有抗氧化、抗菌、抗焦虑等特性^[6-7]。已有研究表明,PAH可以抑制炎症反应和中性粒细胞募集,减轻烟曲霉菌角膜炎;此外,PAH还可直接杀灭烟曲霉菌^[8]。但其对心肌I/R损伤的作用尚不明确。本研究旨在分析PAH是否对I/R损伤大鼠有心肌保护作用及其机制,并分析其最佳剂量,以期为临床干预心肌I/R损伤提供试验基础。

1 材料与方法

1.1 实验时间 本实验时间为2020年6月至2021年6月。

1.2 实验材料

1.2.1 实验动物 SPF级成年雄性Sprague-Dawley大鼠32只,体质量250~300 g,购自武汉大学动物实验中心。饲养于明/暗12 h交替的环境中,环境温度维持25℃,相对湿度为(60±5)%,给予充足的水和食物。

1.2.2 主要实验试剂与仪器 PAH、羧甲基纤维素素购于国药集团化学试剂有限公司,心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素(interferon, IFN)- γ 和白介素(interleukin, IL)-6测定试剂盒购于南京建成生物工程研究所,多导生理记录仪购自美国BIOPAC公司, BX53荧光显微镜购自奥林巴斯(中国)有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 检测大鼠血清cTnI、CK、LDH水平及评估大鼠心肌损伤评分 选取20只大鼠,将其随机分为假手术组、I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组,每组4只。假手术组、I/R损伤组给予0.5%羧甲基纤维素素连续灌胃1周,PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组分别给予18、36、72 mg/kg的PAH连续灌胃1周。之后I/R

损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组参考文献[9]建立心肌I/R损伤模型:对大鼠腹腔注射3%戊巴比妥钠(50 mg/kg),于仰卧位将其固定于手术台上,使用Biopac多导生理记录仪连接心电图机,连续监测标准II导联心电图,气管插管后连接呼吸机,在胸骨左侧3~4肋间切开皮肤,分离各肌层后剪开心包膜,暴露心脏,在左心耳与肺动脉圆锥旁沟交界下缘2~3 mm处结扎冠状动脉左前降支。心电图II导联R波增宽,ST段抬高及心脏局部变苍白表明结扎成功,30 min后再灌注2 h,抬高的ST段逐渐下降,心脏局部苍白变为红色,出现炎性水肿、渗出,证明心肌I/R损伤模型构建成功。假手术组做相同的手术,但只穿线不结扎。再灌注期结束后,对各组大鼠实施安乐死,并采集血液和心肌组织用于检测大鼠血清cTnI、CK、LDH水平及评估大鼠心肌损伤评分。

1.3.1.1 检测大鼠血清cTnI、CK、LDH水平 采血后以3 000 r/min离心15 min(离心半径8.6 cm),取上清液,检测血清cTnI、CK、LDH水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.1.2 评估大鼠心肌损伤评分 将心肌组织采用4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片,进行苏木精-伊红染色,在BX53荧光显微镜下,从每组的两个切片中随机选择6个视野($\times 200$),由两人采用盲法进行评分:0分为无损伤;1分为轻度坏死(伴有间质水肿和灶性坏死),2分为中度坏死(伴有弥漫性心肌细胞肿胀、灶性坏死),3分为重度坏死(坏死伴收缩带和炎性细胞浸润),4分为极重度坏死。

1.3.2 检测大鼠血浆TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平 将剩余的12只大鼠随机分为假手术组、I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组,每组4只,干预方法同上,采集各组大鼠血液标本,4 000 r/min离心15 min(离心半径8.6 cm),取上层血浆,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 假手术组、I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI、CK、LDH水平比较 假手术组、I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI、CK、LDH水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。I/R损伤组、PAH18+I/R损

伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI、CK、LDH水平高于假手术组,差异有统计学意义($P < 0.05$); PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI水平低于I/R损伤组, PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清CK、LDH水平低于I/R损伤组,差异有统计学意义($P < 0.05$); PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI、CK水平低于PAH18+I/R损伤组, PAH72+I/R损伤组大鼠血清LDH水平低于PAH18+I/R损伤组,差异有统计学意义($P < 0.05$); PAH72+I/R损伤组大鼠血清CK、LDH水平低于PAH36+I/R损伤组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 假手术组、I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI、CK、LDH水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

Table 1 Comparison of serum cTnI, CK and LDH levels in Sham group, I/R injury group, PAH18+I/R injury group, PAH36+I/R injury group and PAH72+I/R injury group

组别	cTnI (pg/ml)	CK (U/L)	LDH (U/L)
假手术组	102.4 \pm 2.1	2 087.0 \pm 95.4	1 699.6 \pm 46.3
I/R损伤组	271.1 \pm 7.4 ^a	4 696.7 \pm 183.6 ^a	2 544.4 \pm 29.8 ^a
PAH18+I/R损伤组	269.3 \pm 4.1 ^a	4 317.9 \pm 185.9 ^{ab}	2 401.2 \pm 107.3 ^{ab}
PAH36+I/R损伤组	258.4 \pm 4.2 ^{abc}	4 005.7 \pm 76.3 ^{abc}	2 284.3 \pm 61.5 ^{ab}
PAH72+I/R损伤组	254.5 \pm 9.5 ^{abc}	3 558.2 \pm 172.6 ^{abcd}	2 100.8 \pm 127.9 ^{abcd}
F值	567.39	449 691.50	61.43
P值	<0.001	<0.001	<0.001

注: cTnI=心肌肌钙蛋白I, CK=肌酸激酶, LDH=乳酸脱氢酶, I/R=缺血/再灌注, PAH=紫苏醛; ^a表示与假手术组比较, $P < 0.05$; ^b表示与I/R损伤组比较, $P < 0.05$; ^c表示与PAH18+I/R损伤组比较, $P < 0.05$; ^d表示与PAH36+I/R损伤组比较, $P < 0.05$

2.2 假手术组、I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠心肌损伤评分比较 假手术组大鼠心肌损伤评分为0分, I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠心肌损伤评分分别为(3.3 \pm 0.5)、(3.0 \pm 0.0)、(1.8 \pm 0.5)、(1.5 \pm 0.6)分。I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠心肌损伤评分比较,差异有统计学意义($F=14.80$, $P < 0.001$)。PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠心肌损伤评分低于I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 假手术组、I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组大鼠心肌组织TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平比较 假手术组、I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组大鼠心肌组织TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平比较,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组大鼠心肌组织TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平高于假手术组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); PAH36+I/R损伤组大鼠心肌组织TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平低于I/R损伤组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

表2 假手术组、I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组大鼠血浆TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=4$, pg/ml)

Table 2 Comparison of TNF- α , IFN- γ , IL-6 levels in plasma of rats in Sham group, I/R injury group, PAH36+I/R injury group

组别	TNF- α	IFN- γ	IL-6
假手术组	47.30 \pm 0.81	10.37 \pm 0.36	4.16 \pm 0.06
I/R损伤组	97.42 \pm 1.27 ^a	21.96 \pm 0.09 ^a	10.01 \pm 0.15 ^a
PAH36+I/R损伤组	88.98 \pm 1.67 ^{ab}	19.37 \pm 0.14 ^{ab}	8.99 \pm 0.17 ^{ab}
F值	708.33	2 809.96	2 067.95
P值	<0.001	<0.001	<0.001

注: TNF=肿瘤坏死因子, IFN=干扰素, IL=白介素; ^a表示与假手术组比较, $P < 0.05$; ^b表示与I/R损伤组比较, $P < 0.05$

3 讨论

再灌注治疗可以快速、有效地开通罪犯血管, 从而挽救心肌, 但再灌注后心肌损伤是临床缺血性心脏病患者血流灌注恢复后常见的病理生理现象^[10]。再灌注心肌细胞会引发过度的炎症反应, 通过细胞因子如IL-1 β 、IL-10和TNF- α 的快速释放, 引发进一步的心肌损伤^[11]。研究表明, 抑制炎症反应可以减轻I/R损伤大鼠心肌损伤或缺氧/复氧所致的心肌细胞损伤^[12], 如核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体通路的激活参与了心肌I/R损伤, 而葛根素^[13]、青蒿素^[14]等可以在一定程度上减轻心肌I/R损伤。PAH是从中药紫苏中提取的一种用途广泛的单萜类化合物, 具有抗炎和抗真菌作用^[15]。已有研究表明, PAH可抑制脂多糖诱导的结肠炎小鼠体内TNF- α 、IL-6的表达, 减轻肠道炎症^[16]。结合PAH可作为食品添加剂, 表明其用于人体相对安全, 本研究尝试探索PAH与心肌I/R损伤的联系。

心肌梗死导致心肌细胞膜破坏后, 细胞内的大量酶被释放到血液中, 临床上常可检测到cTnI、CK、LDH水平升高^[17]。本研究结果显示, I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI、CK、LDH水平高于假手术组; 假手术组大鼠心肌损伤评分为0; PAH36+I/R损伤组、PAH72+I/R损伤组大鼠心肌损伤评分低于I/R损伤组、PAH18+I/R损伤组; 提示PAH在18、36、72 mg/kg剂量下均可减轻心肌缺血, 减少心肌损伤。由于临床在评估急性心肌梗死的指标中, cTnI的特异性较高^[1], 而PAH18+I/R损伤组cTnI水平与I/R损伤组相近, 可认为18

mg/kg的PAH对心肌I/R损伤的保护作用较36、72 mg/kg的PAH相对较弱; PAH72+I/R损伤组大鼠血清CK、LDH水平低于PAH36+I/R损伤组, 但PAH72+I/R损伤组大鼠血清cTnI水平、心肌损伤评分与PAH36+I/R损伤组比较无统计学差异, 可暂认为36、72 mg/kg的PAH对心肌I/R损伤的保护作用差别不大, 但考虑到增加药物剂量可能会增加药物毒性, 故本研究选择36 mg/kg为PAH的最佳作用剂量。

心肌I/R损伤可降低心肌细胞和血管内皮细胞的活性, 引起炎症反应, 损伤心功能, 增加心肌梗死面积, 从而增加患者死亡率^[17-19]。TNF是一种重要的细胞因子, 能诱导细胞免疫、凋亡与炎症等多种细胞内信号通路^[20-21], 在心肌I/R损伤过程及其他疾病的病理过程中均发挥重要作用^[10, 22-23]。研究发现, 葛根素可以降低TNF- α 水平, 从而阻断NF- κ B途径, 减轻炎症反应, 进而达到改善心肌I/R损伤的目的^[13, 24]。IL-6是由多种细胞产生的一种细胞因子, 研究发现, 抗IL-6治疗可减少炎症、贫血, 并具有抗血管生成作用, 阻断IL-6对类风湿关节炎等炎症性疾病有明显疗效^[25]。有研究者用烟曲霉菌菌丝刺激PAH预处理的人角膜上皮细胞, 发现PAH可明显下调烟曲霉菌诱导的炎症因子IL-1 β 、TNF- α 和IL-6的表达, 使角膜混浊明显减少, 溃疡面积明显缩小, 进而减轻烟曲霉菌角膜炎; 其进一步构建烟曲霉菌感染的小鼠模型, 并探讨PAH减轻烟曲霉菌角膜炎的机制, 结果显示, PAH处理组小鼠角膜中性粒细胞水平低于对照组^[8]。本研究结果显示, I/R损伤组、PAH36+I/R损伤组大鼠血浆TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平高于假手术组, PAH36+I/R损伤组大鼠血浆TNF- α 、IFN- γ 、IL-6水平低于I/R损伤组, 表明PAH可以降低心肌I/R损伤大鼠炎症因子水平, 减轻炎症细胞的浸润、组织水肿, 提示PAH通过抑制炎症反应来发挥心肌保护作用。

综上所述, PAH可通过抑制炎症反应来减轻心肌I/R损伤大鼠的心肌损伤程度, 进而发挥心肌保护作用, 且其最佳剂量为36 mg/kg。但由于本研究样本量较小, 且没有监测血药浓度、肝肾生化指标, 未能全面衡量PAH的不良反应, 在临床应用PAH前有待进行更多的大样本量实验进一步证实本研究结论。

作者贡献: 张小赏、操传斌进行文章的构思与设计、可行性分析; 张小赏、童随阳进行文献、资料的收集、整理; 张小赏撰写、修订论文; 操传斌负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 沈卫峰. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783. DOI:

- 10.3760/cma.j.issn.0253?3758.2019.10.003.
- [2] 韩雅玲.急性心肌梗死的急诊再灌注介入治疗[J].临床内科杂志, 2003, 20(1): 1-4.DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2003.01.001.
- [3] 高启军,董晓帆,邓长金.心肌缺血再灌注损伤研究进展[J].岭南心血管病杂志, 2020, 26(1): 107-109.
- [4] 李胜,李澜,郭蕊,等.外泌体改善心肌缺血再灌注损伤的作用机制研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(1): 69-72.DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.01.015.
- [5] 李冀,王秀珍,李在斯,等.中药治疗心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J].中医药学报, 2015, 43(2): 107-109.DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.2015.02.035.
- [6] KEESSEN T S L, DA SILVA L V, DA CÂMARA ROCHA J, et al. Anti-Leishmania and cytotoxic activities of perillaldehyde epoxide synthetic positional isomers [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(17): 2536-2540.DOI: 10.1080/14786419.2018.1448813.
- [7] SOUTO E B, SOUTO S B, ZIELINSKA A, et al. Perillaldehyde 1, 2-epoxide loaded SLN-tailored MAb: production, physicochemical characterization and in vitro cytotoxicity profile in MCF-7 cell lines [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): E161.DOI: 10.3390/pharmaceutics12020161.
- [8] FAN Y Q, LI C, PENG X D, et al. Perillaldehyde ameliorates *Aspergillus fumigatus* keratitis by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway and inhibiting dectin-1-mediated inflammation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(6): 51.DOI: 10.1167/iovs.61.6.51.
- [9] HU X R, CUI B, ZHOU X Y, et al. Ethyl pyruvate reduces myocardial ischemia and reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein in rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(1): 227-231.DOI: 10.1007/s11033-011-0730-5.
- [10] SONG Y F, ZHAO L, WANG B C, et al. The circular RNA TLK1 exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury via targeting miR-214/RIPK1 through TNF signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 155: 69-80.DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.05.013.
- [11] CHEN C, CHEN W, LI Y, et al. Hyperbaric oxygen protects against myocardial reperfusion injury via the inhibition of inflammation and the modulation of autophagy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67): 111522-111534.DOI: 10.18632/oncotarget.22869.
- [12] PENG K, LIU H, YAN B, et al. Inhibition of cathepsin S attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing inflammation and apoptosis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(2): 1309-1320.DOI: 10.1002/jcp.29938.
- [13] WANG Z K, CHEN R R, LI J H, et al. Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation and the NLRP3 inflammasome: the role of the SIRT1/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt B): 107086.DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107086.
- [14] WANG F Y, GAO Q P, YANG J, et al. Artemisinin suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury via NLRP3 inflammasome mechanism [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474(1/2): 171-180.DOI: 10.1007/s11010-020-03842-3.
- [15] QU S, CHEN L, TIAN H, et al. Effect of perillaldehyde on prophylaxis and treatment of vaginal candidiasis in a murine model [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1466.DOI: 10.3389/fmicb.2019.01466.
- [16] UEMURA T, YASHIRO T, ODA R, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of perillaldehyde [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(13): 3443-3448.DOI: 10.1021/acs.jafc.8b00353.
- [17] ZHAO L L, ZHOU Z, ZHU C S, et al. Luteolin alleviates myocardial ischemia reperfusion injury in rats via Sirt1/NLRP3/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106680.DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106680.
- [18] 郑常龙,刘春新,陈昕.急性心肌梗死患者住院期间死亡的危险因素分析[J].临床医学工程, 2014, 21(9): 1123-1124.DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2014.09.1123.
- [19] YUAN X X, JUAN Z D, ZHANG R, et al. Clemastine fumarate protects against myocardial ischemia reperfusion injury by activating the TLR4/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 28.DOI: 10.3389/fphar.2020.00028.
- [20] TING A T, BERTRAND M J M. More to life than NF- κ B in TNFR1 signaling [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(8): 535-545.DOI: 10.1016/j.it.2016.06.002.
- [21] WALLACH D. The cybernetics of TNF: old views and newer ones [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 50: 105-114.DOI: 10.1016/j.semdb.2015.10.014.
- [22] SHAO P L, GUO N F, WANG C, et al. Aflatoxin G1 induced TNF- α dependent lung inflammation to enhance DNA damage in alveolar epithelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9194-9206.DOI: 10.1002/jcp.27596.
- [23] YANG B N, SUN H L, XU X X, et al. YAP1 inhibits the induction of TNF- α stimulated bone-resorbing mediators by suppressing the NF- κ B signaling pathway in MC3T3-E1 cells [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4698-4708.DOI: 10.1002/jcp.29348.
- [24] GIRIDHARAN S, SRINIVASAN M. Mechanisms of NF- κ B p65 and strategies for therapeutic manipulation [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 407-419.DOI: 10.2147/jir.s140188.
- [25] ROSSI J F, LU Z Y, JOURDAN M, et al. Interleukin-6 as a therapeutic target [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(6): 1248-1257.DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2291.

(收稿日期: 2021-11-10; 修回日期: 2022-01-13)

(本文编辑: 崔丽红)