

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.19.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220826.1325.009.html\(2022-08-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220826.1325.009.html(2022-08-26))茯苓多糖通过 NF- κ B 通路减轻心肌梗死大鼠组织损伤^{*}王 琼¹,赵明君²,董 静¹,赵 运¹,陈 凯¹,马淑慧¹,胡子恒^{2△}

(1. 陕西中医药大学第二附属医院心内科,陕西咸阳 712000;

2. 陕西中医药大学附属医院心内科,陕西咸阳 712000)

[摘要] **目的** 探讨茯苓多糖减轻大鼠因心肌梗死(MI)导致组织损伤的可能机制。**方法** 选取 40 只 SD 大鼠分为空白组、模型组、茯苓多糖高剂量组、茯苓多糖低剂量组,每组 10 只。空白组与模型组灌胃生理盐水,茯苓多糖高、低剂量组分别灌胃茯苓多糖水溶液 200、100 mg/kg,灌胃第 6、7 天使用异丙肾上腺素构建 MI 模型。氯化三苯四氮唑(TTC)染色法观察心肌组织梗死面积;苏木素-伊红(HE)染色观察心肌组织病理学变化;荧光 TUNEL 染色观察心肌组织中细胞凋亡情况;分光光度计法检测血清超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)水平;ELISA 检测血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;Western blot 检测大鼠心肌组织磷酸化核因子- κ B 抑制蛋白 α (p-I κ B- α)、I κ B 激酶 β (I κ K- β)、磷酸化 P65 核因子 κ B(p-P65 NF- κ B)表达水平。**结果** 与模型组相比,茯苓多糖高、低剂量组大鼠 MI 面积比例、心肌细胞凋亡率均降低,差异有统计学意义($P<0.01$);与模型组相比,茯苓多糖高剂量组大鼠血清 SOD 活性、IL-10 水平升高,MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.01$);与模型组相比,茯苓多糖高、低剂量组大鼠心肌组织中 p-I κ B- α 、I κ K- β 、p-P65 NF- κ B 表达水平均降低,差异有统计学意义($P<0.01$);心肌组织 HE 染色显示,茯苓多糖高、低剂量组大鼠心肌组织损伤情况较模型组大鼠减轻。**结论** 茯苓多糖可以通过抑制 NF- κ B 通路减少大鼠血清与组织中炎症因子的生成,减轻心肌组织坏死程度,预防 MI 的发生。

[关键词] 心肌梗死;茯苓多糖;炎症;核因子 κ B;大鼠**[中图分类号]** R285.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)19-3247-06**Poria cocos polysaccharide reduces tissue injury in rats with myocardial infarction by NF- κ B pathway^{*}**WANG Qiong¹, ZHAO Mingjun², DONG Jing¹, ZHAO Yun¹, CHEN Kai¹, MA Shuhui¹, HU Ziheng^{2△}

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the possible mechanism of poria cocos polysaccharide (PCP) in reducing tissue injury caused by myocardial infarction (MI) in rats. **Methods** Forty SD rats were selected and divided into the control group, model group, PCP high-dose group and PCP low-dose group, 10 cases in each group. The control group and model group were intragastrically administrated with normal saline, and the PCP high-dose and low-dose groups were intragastrically administrated by 200 mg/kg and 100 mg/kg of PCP aqueous solution respectively. The MI model was constructed with isoproterenol on 6, 7 d after gavage. The infarct area of myocardial tissue was observed by TTC. The histopathological changes of myocardium were observed by HE staining. The cellular apoptosis in myocardial tissue was observed by fluorescence TUNEL staining. The levels of serum SOD and MDA were determined by spectrophotometry. The levels of serum IL-1 β , IL-6, IL-10 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined by ELISA. The expression levels of phosphorylated inhibitor of κ B α (p-I κ B- α), I κ B kinase β (I κ K- β) and phosphorylated nuclear factor κ B P65 (p-P65 NF- κ B) in myocardial tissues were detected by Western blot. **Results** Compared with the model group, the MI area ratio and apoptosis rate of myocardial cells in the PCP high-dose group and PCP low-dose group were decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). Compared with the model group, the activity of serum SOD and serum IL-10 level in the PCP high-dose group were increased, the levels of MDA, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). Compared with

^{*} 基金项目:陕西省科技厅 2020 年重点研发计划项目(2020SF-277);陕西中医药大学 2020 年国青培育项目(2020GP24)。 作者简介:王琼(1987—),主治医师,硕士,主要从事冠心病基础研究。 [△] 通信作者, E-mail: a340157007@163.com。

the model group, the expression levels of p-I κ B- α , I κ K- β and p-P65 NF- κ B in the myocardial tissues in the PCP high-dose and PCP low-dose groups were decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The myocardial tissue HE staining showed that the myocardial tissue damage in the PCP high-dose and PCP low-dose groups was relieved compared with the model group. **Conclusion** PCP could reduce the generation of inflammatory factors in serum and tissue of rats by inhibiting NF- κ B pathway, alleviate the degree of myocardial tissue necrosis and prevent the MI occurrence.

[Key words] myocardial infarction; poria cocos mushroom polysaccharides; inflammation; nuclear factor- κ B; rats

近几十年来,心肌梗死(myocardial infarction, MI)仍然是全球主要的死亡原因之一,其发病率和病死率高居不下^[1]。MI缺血会导致心肌细胞、内皮细胞和巨噬细胞等发生细胞凋亡^[2]。若能在MI发生前或发生时改善缺血心肌内皮细胞存活,可减轻心脏组织损伤,有利于心脏损伤组织与血管的重建修复^[3],从而降低病重率与病死率。

炎症与氧化应激失衡在MI过程中起着核心作用,缺血时心肌细胞活性氧及其代谢产物增多,出现氧化应激失衡,从而诱导炎症反应发生^[4]。核因子- κ B(NF- κ B)通路作为经典炎症通路,与氧化应激失衡密切相关^[5],是研究与开发MI治疗药物的重要突破口。茯苓为常用中药之一,具有药食同源的特性。研究发现,茯苓的有效药用成分以多糖为主,具有调节机体免疫、抗肿瘤、抗炎、抗氧化等药理作用^[6-7]。目前尚缺少茯苓在MI相关疾病中作用的研究报道,因此,本研究主要从茯苓多糖的抗氧化与抗炎作用探讨其是否能减轻MI导致的组织损伤,为临床用药提供实验基础,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

雄性SD大鼠40只,无特殊病原体(SPF)级,体重210~230 g,购自成都达硕实验动物有限公司,生产许可证号:SCXK(川)2020-030。

1.1.2 仪器与试剂

茯苓多糖(纯度 $\geq 98\%$)购自成都埃法生物科技有限公司;异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)购自上海禾丰制药有限公司;白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)ELISA试剂盒、TUNEL细胞凋亡检测试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司;细胞凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;磷酸化NF- κ B抑制蛋白 α (p-I κ B- α)、I κ B激酶 β (I κ K- β)、p-P65 NF- κ B和 β -actin均购自美国Cell Signaling Technology公司。CytationTM C10全自动酶标仪购自美国BioTek公司,XSP-8CA显微镜购自上海光学仪器厂,蛋白质电泳仪、多功能凝胶成像仪购自美国Bio-Rad公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组、给药与造模^[8]

将40只大鼠分为空白组、模型组、茯苓多糖高剂量组、茯苓多糖低剂量组,每组10只。适应性喂养1周后进行给药处理:空白组与模型组给予生理盐水,茯苓多糖高、低剂量组分别灌胃茯苓多糖水溶液(200、100 mg/kg),持续7 d。于第6、7天给药1 h后造模,除空白组外,其余各组大鼠背部皮下多点注射ISO(85 mg/kg),以心电图S-T段升高作为造模成功的标志。

1.2.2 氯化三苯四氮唑(TTC)染色观察大鼠MI面积

第7天造模后30 min,进行TTC染色操作:右颈总动脉注射1%依文思蓝溶液2 mL,待观察到大鼠口唇变蓝时快速取出心肌组织,预冷生理盐水清理表面血液与多余的染液,在-20℃下冷冻20 min,取出后沿平行房室沟方向进行切片,厚度约2 mm,将薄片在1% TTC溶液中室温染色20 min,再使用10%甲醛固定24 h,拍照并分析各组大鼠心肌组织坏死区域。

1.2.3 苏木素-伊红(HE)染色观察大鼠心肌组织病理学变化

收集各组大鼠心肌组织,4%多聚甲醛固定过夜,制备石蜡切片后使用HE染色,观察大鼠心肌组织病理学变化情况。

1.2.4 荧光TUNEL染色观察大鼠心肌组织中细胞凋亡情况

收集各组大鼠心肌组织,放入4%多聚甲醛中固定过夜,制备石蜡切片。使用TUNEL荧光试剂盒染色,观察心肌组织中细胞凋亡情况。

1.2.5 分光光度计法检测大鼠血清氧化应激指标超氧化物歧化酶(SOD)活性与丙二醛(MDA)水平

收集各组大鼠腹主动脉血,4 000 r/min离心10 min,按分光光度计检测试剂盒说明书检测血清SOD活性、MDA水平。

1.2.6 ELISA检测大鼠血清炎症因子水平

收集各组大鼠腹主动脉血,4 000 r/min离心10 min,按ELISA试剂盒说明书检测血清IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 水平。

1.2.7 Western blot检测大鼠心肌组织p-I κ B- α 、I κ K- β 及p-P65 NF- κ B表达水平

取各组大鼠心肌组织约 50 mg,加入组织裂解液制成组织匀浆,12 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,使用 BCA 试剂盒进行蛋白定量。加入 4×上样缓冲液在 97 ℃下金属浴加热 10 min,按 30 μg 蛋白上样量进行凝胶、转膜,5%脱脂牛奶室温封闭 2 h,4 ℃过夜孵育一抗,稀释倍数为 IkB-α(1 : 1 000)、IkK-β(1 : 1 000)、P65 NF-κB(1 : 1 000)、β-actin(1 : 1 200),TBST 漂洗 3 遍后室温孵育二抗 2 h,TBST 漂洗 3 遍后进行电化学发光(ECL)试剂盒显影,在凝胶成像系统中对条带进行曝光分析拍照,以 β-actin 作为蛋白内参计算蛋白相对表达水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 茯苓多糖对 MI 大鼠心肌组织梗死面积的影响

TTC 染色结果显示,空白组、模型组、茯苓多糖高剂量组、茯苓多糖低剂量组大鼠 MI 面积比例分别为 0、(14.00 ± 1.47)%、(3.56 ± 1.43)%、(9.32 ± 1.46)%,差异有统计学意义($F = 72.39, P < 0.05$)。与空白组相比,模型组大鼠 MI 面积比例增大,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,茯苓多糖高、低剂量组大鼠 MI 面积比例均降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 1。

2.2 茯苓多糖对 MI 大鼠心肌组织的病理学改变

空白组大鼠心外膜结构完整清晰,中膜层心肌纤维呈螺旋状排列,多集成束,肌束间有较多结缔组织和丰富的血管;心肌纤维形态正常,细胞质染色均匀,结构清晰;间质内无炎症细胞浸润及纤维结缔组织增生;心内膜内皮细胞完好。模型组大鼠心肌层内大量心肌纤维组织呈片状变性坏死,伴炎症细胞浸润,见心肌纤维形态结构模糊,染色变浅,坏死细胞的细胞核深染,不规则,细胞质溶解甚至消失,坏死区域内可见淋巴细胞或中性粒细胞聚集。茯苓多糖高剂量组大鼠心肌纤维排列较为整齐,形态较为正常,染色较为均匀,局部区域可见少量心肌纤维变性坏死,

形态结构模糊。茯苓多糖低剂量组大鼠局部心肌层内心肌纤维灶状坏死较为明显,坏死心肌细胞的细胞核深染、固缩,细胞质溶解甚至基本消失。见图 2。

2.3 茯苓多糖对 MI 大鼠心肌中细胞凋亡的影响

空白组、模型组、茯苓多糖高剂量组、茯苓多糖低剂量组大鼠心肌组织中细胞凋亡率分别为 0、(35.69 ± 5.62)%、(6.92 ± 2.43)%、(16.37 ± 4.13)%,差异有统计学意义($F = 52.75, P < 0.05$)。与空白组相比,模型组大鼠心肌组织中细胞凋亡率升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,茯苓多糖高、低剂量组大鼠心肌组织中细胞凋亡率均降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 3。

2.4 茯苓多糖对 MI 大鼠血清氧化应激指标的影响

与空白组相比,模型组大鼠血清 SOD 活性降低,MDA 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,茯苓多糖高剂量组大鼠血清 SOD 活性升高($P = 0.028$),MDA 水平降低($P = 0.030$),差异均有统计学意义,低剂量组指标变化与高剂量组一致,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.5 茯苓多糖对 MI 大鼠血清炎症因子水平的影响

与空白组相比,模型组大鼠血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平升高,IL-10 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,茯苓多糖高剂量组大鼠血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平降低,IL-10 水平升高,差异均有统计学意义($P = 0.034, 0.024, 0.034, 0.019$),低剂量组指标变化与高剂量组一致,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 各组大鼠血清 SOD 活性与 MDA 水平比较($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
空白组	111.02±9.03	4.01±1.36
模型组	78.91±5.76 ^a	7.46±1.34 ^a
茯苓多糖高剂量组	99.32±11.99 ^b	5.31±0.26 ^b
茯苓多糖低剂量组	94.73±9.46	5.98±0.52
<i>F</i>	6.094	6.187
<i>P</i>	0.018 4	0.017 6

^a: $P < 0.01$,与空白组比较;^b: $P < 0.05$,与模型组比较。

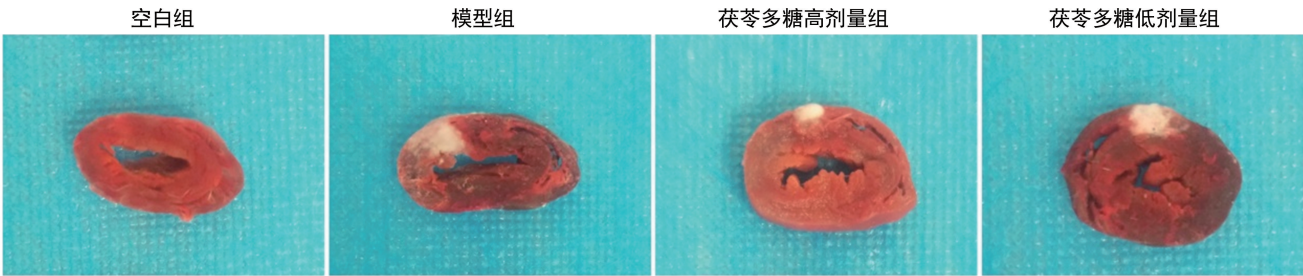


图 1 各组大鼠 MI 面积比例观察(TTC 染色)

2.6 茯苓多糖对 MI 大鼠心肌组织中 IκK-β/IκB-α/NF-κB 通路的影响

与空白组相比,模型组大鼠心肌组织中 p-IκB-α、IκK-β 及 p-P65 NF-κB 相对表达水平均升高,差异有

统计学意义($P<0.01$);与模型组相比,茯苓多糖高、低剂量组大鼠心肌组织中 p-IκB-α、IκK-β、p-P65 NF-κB 相对表达水平均降低,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3、图 4。

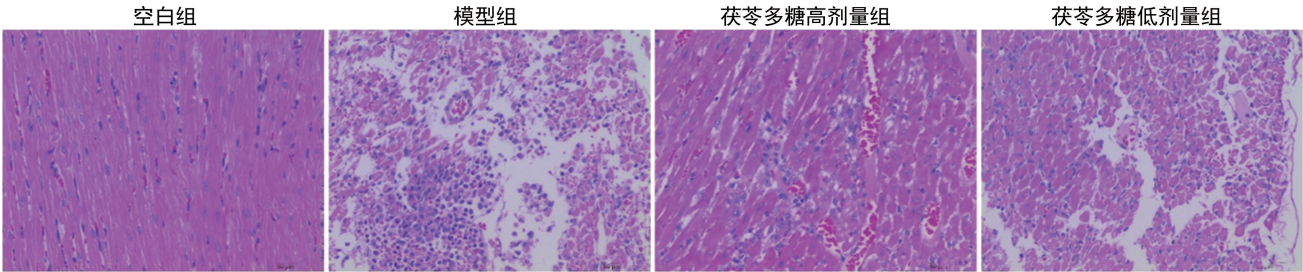


图 2 各组大鼠心肌组织病理学观察情况(HE 染色,400×)

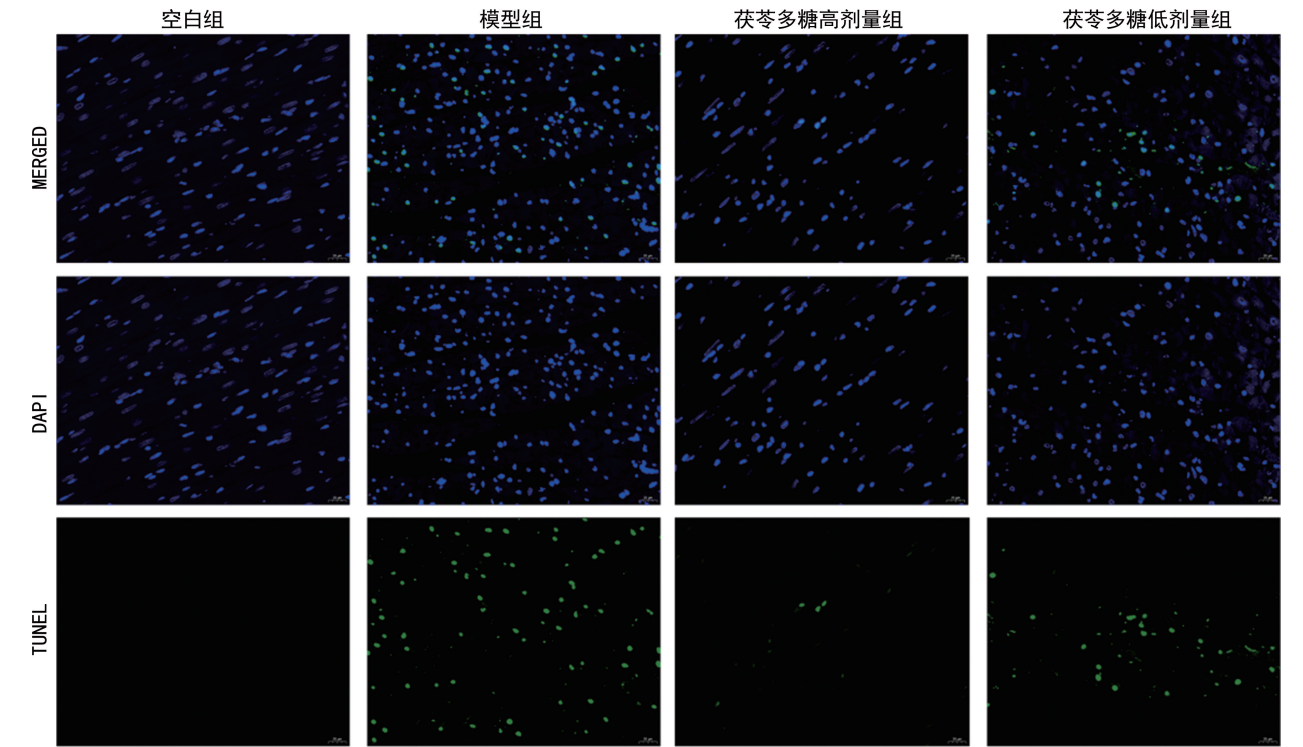


图 3 各组大鼠心肌组织中细胞凋亡情况(TUNEL 荧光染色,400×)

表 2 各组大鼠血清炎症因子水平比较($n=10,\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
空白组	5.044±0.155	27.24±2.22	4.76±0.35	38.62±3.14
模型组	5.824±0.302 ^a	32.68±0.80 ^a	3.45±0.58 ^a	46.82±1.28 ^a
茯苓多糖高剂量组	5.304±0.322 ^b	29.39±1.26 ^b	4.39±0.35 ^b	40.51±3.15 ^b
茯苓多糖低剂量组	5.602±0.173	31.44±1.15	3.96±0.49	42.53±2.56
F	5.604	8.051	4.651	5.296
P	0.022 9	0.008 4	0.036 5	0.026 5

^a: $P<0.01$,与空白组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

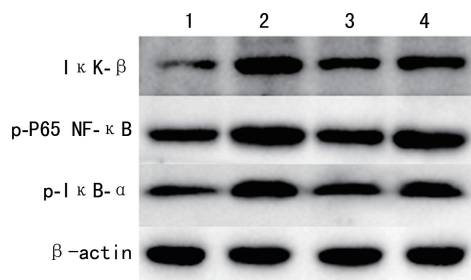
表 3 各组大鼠心肌组织中 p-IκB-α、IκK-β 及 p-P65 NF-κB 相对表达水平比较($n=10,\bar{x}\pm s$)

组别	p-IκB-α	IκK-β	p-P65 NF-κB
空白组	1.000±0.040	1.000±0.049	1.000±0.008
模型组	1.893±0.012 ^a	4.248±0.200 ^a	1.717±0.042 ^a
茯苓多糖高剂量组	1.320±0.028 ^b	2.561±0.016 ^b	1.342±0.033 ^b

续表 3 各组大鼠心肌组织中 p-IκB-α、IκK-β 及 p-P65 NF-κB 相对表达水平比较($n=10,\bar{x}\pm s$)

组别	p-IκB-α	IκK-β	p-P65 NF-κB
茯苓多糖低剂量组	1.559±0.039 ^b	3.237±0.174 ^b	1.596±0.034 ^b
F	413.8	306.1	291.6
P	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

^a: $P<0.01$,与空白组比较;^b: $P<0.01$,与模型组比较。



1:空白组;2:模型组;3:茯苓多糖高剂量组;4:茯苓多糖低剂量组。

图 4 各组大鼠心肌组织中 p-IκB-α、IκK-β、p-P65 NF-κB 的表达

3 讨 论

MI 是指流向心脏的血液减少或停止,从而引起的心肌细胞缺氧或坏死,最终导致心肌损伤的一种损伤类型。心肌细胞凋亡主要发生在梗死组织周围区域。有研究发现,在 MI 小鼠中,心脏组织再生能力与速度有限,抑制心肌细胞凋亡可改善心脏功能并减少心肌组织梗死面积^[9]。目前抗心肌细胞凋亡的治疗手段还处于探索阶段,其中新兴的细胞疗法对改善 MI 似乎没有明显的临床效益^[10]。中药多糖普遍具有毒性小、作用靶点多的优点,而茯苓多糖的抗炎、抗氧化作用突出,具有减少细胞凋亡的潜力。在本实验中,经过茯苓多糖预处理的大鼠在发生 MI 后,因心肌组织缺氧导致的坏死面积有效减少,心肌细胞凋亡减少,保全了组织功能,表明茯苓多糖对 MI 大鼠有保护作用。

造成机体氧化应激失衡的原因很多,活性氧(ROS)过度分泌为其中一种。蛋白质作为细胞膜的主要成分,是最先受到 ROS 损伤的分子之一,高水平的 ROS 最终导致细胞因脂质过氧化而坏死。有研究发现,在 ISO 所致大鼠急性 MI 模型中检测到氧化应激失衡情况^[11]。氧化应激失衡过程中,内源性抗氧化剂如 SOD 活性明显降低,堆积的脂质过氧化物导致 MDA 水平增加,从而促进氧自由基的产生,抑制内源性抗氧化状态^[12]。在本研究中,茯苓多糖预处理后增强了大鼠心肌组织的抗氧化能力,使机体在面对 MI 时未出现严重的氧化应激失衡,通过增强 SOD 活性与降低 MDA 水平抑制了心肌细胞凋亡与组织坏死。

炎症反应也是 MI 造成心肌损伤的主要原因之一。MI 后心肌组织中的炎症因子和趋化因子水平迅速升高,进一步加剧炎症反应、MI、心室重塑等导致的心功能障碍^[13]。有证据表明体内注射 ISO 后,在 MI 区域发现了多种细胞因子,说明 ISO 能诱导分泌大量趋化因子和炎症因子造成 MI^[14]。IL-1β、IL-6 和 TNF-α 这些因子都已被证明是造成心肌细胞凋亡、心肌组织损伤的因素。而 IL-10 被视为炎症抑制因子^[11],其水平高低对 MI 后炎症反应的测定具有重要意义。在本研究中,茯苓多糖预处理能有效降低 MI 大鼠血清 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平,提高 IL-10 水

平,说明茯苓多糖针对 MI 引起的炎症有抑制效果,同时也暗示着茯苓多糖减轻 MI 大鼠损伤的机制可能与炎症通路有关。

NF-κB 是一种可诱导的细胞质转录因子,在细胞质磷酸化后转移到细胞核,然后与许多基因的启动子区域结合,激活如 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 等炎症调控基因,并增加其下游蛋白的表达^[15]。IκK-β 是 IκB-α 上游调控蛋白,当出现氧化应激或炎症刺激后,IκB-α 被 IκK-β 激活,出现磷酸化与泛素化降解,使 NF-κB 从复合体中分离并激活,然后转移到细胞核中参与特定基因的表达,进一步引发下游炎症因子的释放^[16]。因此,抑制 NF-κB 通路有利于减少 MI 导致的炎症反应。在本研究中,茯苓多糖的预处理通过减少组织中 IκK-β 的表达,避免了 IκB-α 的磷酸化激活,使 P65 NF-κB 磷酸化减少,活性降低,从而减少下游基因的进一步表达,缓解了心肌组织因 MI 导致的损伤,与 WU 等^[17]对茯苓多糖基于 NF-κB 抗炎的研究结果基本一致。

综上所述,本研究基于 IκK-β/IκB-α/NF-κB 通路分析茯苓多糖预处理对 ISO 所致 MI 大鼠的保护作用,发现茯苓多糖可有效保护心肌组织因 MI 诱导的氧化应激失衡与炎症反应,减少心肌坏死面积与细胞凋亡数量,其作用可能与抑制 IκK-β/IκB-α/NF-κB 通路有关。

参考文献

- [1] ZOU J,FEI Q,XIAO H,et al. VEGF-A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy[J]. J Cell Physiol,2019,234(10):17690-17703.
- [2] JOSE CORBALAN J,VATNER D E,VATNER S F. Myocardial apoptosis in heart disease: does the emperor have clothes? [J]. Basic Res Cardiol,2016,111(3):31.
- [3] 李红昆,陆永光,严华,等. 通心络对急性心肌梗死患者 PCI 术后血清 EMPs 及 MMP-9 的影响[J]. 重庆医学,2016,45(3):354-355,361.
- [4] TOSHIHISA A. Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling[J]. Circ J,2018,82(3):629-635.
- [5] MORGAN M J,LIU Z G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling[J]. Cell Res,2011,21(1):103-115.
- [6] 袁娟娟. 茯苓中茯苓多糖含量与产地关系的对比探讨[J]. 中国处方药,2016,14(12):18-19.
- [7] 刘星汶,徐晓飞,刘玮,等. 茯苓多糖的提取、结构、活性和作用机理研究进展[J]. 食品研究与开发,2021,42(8):172-178.

[8] YOUNIS N S, ABDULDAIUM M S, MOHAMED M E. Protective effect of geraniol on oxidative, inflammatory and apoptotic alterations in isoproterenol-induced cardiotoxicity; role of the Keap1/Nrf2/HO-1 and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(10): 977.

[9] XUE Y, ZENG G, CHENG J, et al. Engineered macrophage membrane-enveloped nanomedicine for ameliorating myocardial infarction in a mouse model[J]. Bioeng Transl Med, 2020, 6(2): e10197.

[10] GYÖNGYÖSI M, HALLER P M, BLAKE D J, et al. Meta-analysis of cell therapy studies in heart failure and acute myocardial infarction[J]. Circ Res, 2018, 123(2): 301-308.

[11] ILIC A, TODOROVIC D, MUTAVDZIN S, et al. Translocator protein modulation by 4'-chlorodiazepam and NO synthase inhibition affect cardiac oxidative stress, cardiometabolic and inflammatory markers in isoprenaline-induced rat myocardial infarction[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 2867.

[12] OUYANG B, LI Z, JI X, et al. The protective role of lutein on isoproterenol-induced cardiac failure rat model through improving cardiac morphology, antioxidant status via positively regulating Nrf2/HO-1 signalling pathway[J].

Pharm Biol, 2019, 57(1): 529-535.

[13] AHMED S F, SHABAYEK M I, ABDEL GH-ANY M E, et al. Role of CTRP3, CTRP9 and MCP-1 for the evaluation of T2DM associated coronary artery disease in Egyptian postmenopausal females[J]. PLoS One, 2018, 13(12): e0208038.

[14] ZHANG S, YOU Z Q, YANG L, et al. Protective effect of Shenmai injection on doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulation of inflammatory mediators[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 317.

[15] LUO J Y, LI Y H, FANG B B, et al. NFKB1 gene rs28362491 ins/del variation is associated with higher susceptibility to myocardial infarction in a Chinese Han population[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 19518.

[16] HINZ M, SCHEIDEREIT C. The IκB kinase complex in NF-κB regulation and beyond[J]. EMBO Rep, 2014, 15(1): 46-61.

[17] WU K, FAN J, HUANG X, et al. Hepatoprotective effects exerted by Poria Cocos polysaccharides against acetaminophen-induced liver injury in mice[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 114: 137-142.

(收稿日期: 2021-11-18 修回日期: 2022-06-02)

(上接第 3246 页)

[12] ZENG X, HUANG Y, ZHANG M, et al. Anti-Müllerian hormone was independently associated with central obesity but not with general obesity in women with PCOS[J]. Endocr Connect, 2022, 11(1): e210243.

[13] LEFEBVRE T, DUMONT A, PIGNY P, et al. Effect of obesity and its related metabolic factors on serum anti-Müllerian hormone concentrations in women with and without polycystic ovaries[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(3): 325-330.

[14] LI X J, WANG H, LU D Y, et al. Anti-müllerian hormone accelerates pathological process of insulin resistance in polycystic ovary syndrome

patients[J]. Horm Metab Res, 2021, 53(8): 504-511.

[15] CALCATERRA V, NAPPI R E, PELIZZO G, et al. Insulin resistance and potential modulators of ovarian reserve in young reproductive-aged women with obesity and type 1 diabetes[J]. Gynecol Endocrinol, 2021, 37(9): 823-830.

[16] AL KINDI M K, AL ESSRY F S, AL ESSRY F S, et al. Validity of serum testosterone, free androgen index, and calculated free testosterone in women with suspected hyperandrogenism[J]. Oman Med J, 2012, 27(6): 471-474.

(收稿日期: 2021-12-15 修回日期: 2022-06-02)