

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231120.1148.002\(2023-11-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231120.1148.002(2023-11-20))

槲皮素对大鼠心肌梗死后左心室重塑的改善机制研究*

罗 建¹, 朱 彬^{1△}, 刘应才², 范新荣², 魏 燕³

(1. 泸州市中医医院心血管内科, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院心血管内科, 四川泸州 646000; 3. 西南医科大学心血管医学研究所, 四川泸州 646000)

[摘要] 目的 探讨槲皮素(Que)对大鼠心肌梗死(MI)后心室重塑的保护作用及对炎症细胞因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-6(IL-6)的影响。方法 将 30 只 SD 雄性大鼠随机分为假手术组(Sham 组)、MI 组和 Que 组, 每组各 10 只。MI 组采用结扎左前降支构建模型, Sham 组只穿针不结扎, Que 组在 MI 后予以槲皮素 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 喂养。喂养 28 d 后, 予以心脏彩色多普勒超声评估心脏结构和功能, 马松(Masson)染色测定心肌纤维化程度, ELISA 法观察大鼠血液循环中 TNF-α 和 IL-6 水平, 免疫组织化学染色(IHC)检测心脏组织中 TNF-α 和 IL-6 表达水平。结果 MI 组较 Sham 组左心室收缩末期容量(LVESv)及左心室舒张末期容量(LVEDv)增大, 左心室射血分数(LVEF)及左心室短轴收缩率(LVFS)下降, 左心室心肌纤维化程度升高, 循环中及心脏组织中 TNF-α 和 IL-6 表达水平升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); Que 组较 MI 组 LVESv 缩小, LVEF 及 LVFS 上升, 左心室心肌纤维化程度下降, 循环中及心脏组织中 TNF-α 和 IL-6 表达水平降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 Que 可明显改善大鼠 MI 后左心室重塑, 其机制可能与其减少炎症细胞因子 TNF-α 和 IL-6 的释放相关。

[关键词] 槲皮素; 心肌梗死; 心室重塑; 肿瘤坏死因子-α; 白细胞介素-6

[中图法分类号] R54 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2024)03-0328-05

Study on the ameliorating mechanism of quercetin on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats*

LUO Jian¹, ZHU Bin^{1△}, LIU Yingcai², FAN Xinrong², WEI Yan³

(1. Department of Cardiology, Luzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. Institute of Cardiovascular Research, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] Objective To investigate the protective effect of quercetin (Que) on ventricular remodeling in rats with myocardial infarction (MI) and its effect on inflammatory cytokines tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6). Methods A total of 30 SD male rats were randomly divided into the Sham operation group (Sham group), MI group and Que group, 10 rats in each group. The MI group was modeled by ligation of the left anterior descending branch, the Sham group was only punctured without ligation, and the Que group was fed with quercetin 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ after MI. After 28 days of feeding, cardiac color Doppler ultrasound was used to evaluate cardiac structure and function. Masson staining was used to determine the degree of myocardial fibrosis. ELISA was used to observe the levels of TNF-α and IL-6 in blood circulation of rats. Immunohistochemical staining (IHC) was used to detect the expression levels of TNF-α and IL-6 in heart tissue. Results Compared with the Sham group, the left ventricular end-systolic volume (LVESv) and left ventricular end-diastolic volume (LVEDv) were increased, the left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) were decreased, the degree of left ventricular myocardial fibrosis was increased, and the expression levels of TNF-α and IL-6 in the circulation and heart tissues were increased in the MI group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the MI group, LVESv was decreased, LVEF and LVFS were increased, the degree of left ventricular myocardial fibrosis was decreased, and the expression levels of TNF-α and IL-6 in circulation and heart tissue were decreased in the Que group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Conclusion Que can significantly im-

* 基金项目: 四川省泸州市科技计划项目(2021-JYJ-77)。 △ 通信作者, E-mail: lzlinzhiqu@126.com。

prove left ventricular remodeling after MI in rats, and its mechanism may be related to the reduction of the release of inflammatory cytokines TNF- α and IL-6.

[Key words] quercetin; myocardial infarction; ventricular remodeling; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6

心室重塑是心室应对心脏负荷状态而发生的慢性结构改变,表现为心脏大小、形态和功能发生改变,临床上最终导致心力衰竭,给患者及社会带来巨大经济负担。心室重塑分为向心性、离心性及心肌梗死(myocardial infarction,MI)后重塑,其中 MI 是心室重塑的首要危险因素,主要集中在高血压、肺动脉高压、主动脉瓣狭窄、糖尿病等方面^[1]。MI 后心室重塑机制与炎症反应、机械刺激、心肌肥厚、心肌纤维化、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、交感神经兴奋、氧化应激、能量代谢异常等相关^[2]。目前,临床上逆转 MI 后心室重塑的主要药物包括炎症细胞因子抑制剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂、交感神经受体阻断剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂、他汀等^[3]。槲皮素(quercetin,Que)是自然中一种常见的黄酮类化合物,有研究表明其可通过抑制炎症等机制对心脏产生保护作用^[4-8],也可降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)的释放来减少大鼠心肌缺血再灌注损伤^[9]。由于 MI 后心室重塑与心肌缺血再灌注损伤有大致相同的发病机制^[10],故推测 Que 对 MI 后心室重塑亦具有保护作用。因此,本研究探讨 Que 对大鼠 MI 后心室重塑的保护作用及其对 TNF- α 和 IL-6 的影响,并为临床上治疗 MI 后心室重塑的新药开发提供新的科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

30 只健康清洁级 SD 雄性大鼠购于四川达硕实验动物有限公司[动物合格证号:SCXK(川)2015-030],8 周龄,体重约 200 g。所有大鼠于动物房中饲养,环境温度 20~24 ℃,湿度 45%~50%,12 h 光照和 12 h 暗循环,保持环境通风,及时清理粪便,更换垫料,提供充足饮水及饲料,适应饲养 7 d 后进行实验。

1.2 仪器与试剂

槲皮素购于德国默克公司;TNF- α 、IL-6 抗体及其对应 ELISA 试剂盒均购于武汉博士德生物公司;Masson 染色试剂盒及 SP 免疫组织化学染色(IHC)试剂盒购于四川源康盛科技有限公司;小动物呼吸机及气体麻醉机购于深圳瑞沃德生命科技有限公司;切片及包埋机购于德国徕卡仪器有限公司;数字切片扫描仪(KF-PRO-002)购于宁波江丰生物信息技术有限公司;FUJIFILM Vevo 3100 高分辨率小动物超声影像系统购于日本富士胶片公司;Cytation 5 多功能酶标仪购于美国伯腾仪器有限公司;低温高速离心机购于德国艾本德股份公司。

1.3 方法

1.3.1 喂养与分组

将大鼠随机分为 Sham 组、MI 组、Que 组,每组各 10 只。采取结扎左前降支的方法制造大鼠急性 MI 模型,术前 12 h 禁食,自由饮水。异氟烷气体持续麻醉大鼠,经口行气管插管,呼吸机辅助呼吸,连接心电图机持续监护,后行开胸手术,在左心耳与肺动脉圆锥之间找到冠状动脉,在左心耳下方 2~3 mm 处用丝线永久性结扎冠状动脉,观察心电图变化。结扎线以下区域可见颜色变白,心肌收缩减慢,同时 I 导联、aVL 导联 ST 段向上抬,并且出现频发的室性心律失常,则提示结扎成功,仔细缝合伤口并消毒。Sham 组只穿线,不结扎。Que 组在制造 MI 模型后每天予以 Que 100 mg/kg 口服,MI 组及 Sham 组普通喂养,连续喂养 4 周。

1.3.2 心脏超声检查

末次喂养 24 h 后,异氟烷气体持续麻醉大鼠,在标准设置下进行二维经胸超声心动图检查,在 3 个连续的心动周期内测量并计算出左心室舒张末期容量(LVEDv)、左心室收缩末期容量(LVESv)、左心室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短率(LVFS)。

1.3.3 血清炎症细胞因子检测

超声检查结束后,开胸行心脏采血,于 4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书进行血清 TNF- α 和 IL-6 水平检测。

1.3.4 Masson 染色评估大鼠心肌纤维化

采血完成后,立即取心脏置于 4%多聚甲醛中固定 12 h,然后经乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡后使用组织包埋机包埋,再使用组织切片机切片。心脏采用横切面,从左心耳下方 2~3 mm 处心室往心尖方向切片,厚度约为 5 μ m。将切片固定于载玻片。心脏切片脱蜡,反复水洗,苏木精液染核,丽春红复红,苯胺蓝蓝染,冰醋酸浸洗,乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂胶封固,完成 Masson 染色。

1.3.5 IHC 染色观察心肌炎症细胞因子水平

根据 SP 试剂盒说明书,心脏石蜡切片脱蜡,修复抗原,清除内源性过氧化氢酶,封闭抗体,分别加入 1:500 的 TNF- α 和 IL-6 一抗,4 ℃过夜,二抗孵育,DAB 显色,苏木素复染,脱水,透明,封片,完成 IHC 染色。

1.3.6 切片扫描

所有切片采用数字切片扫描仪扫描,并导出图片进行分析。

1.4 统计学处理

采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用非配对 *t* 检验行两

两比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Que 改善 MI 后左心功能

心脏超声结果提示,与 Sham 组比较,MI 组大鼠 LVEF 和 LVFS 均明显降低,LVEDv 和 LVESv 均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与 MI 组比较,Que 组左心功能明显改善,LVEF 和 LVFS 均明显升高,LVESv 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1、图 1。

2.2 各组左心室心肌纤维化情况比较

MI 组较 Sham 组左心室心肌纤维化程度升高,而 Que 组较 MI 组左心室心肌纤维化程度降低,见图 2。

2.3 各组血清及心肌组织炎症细胞因子水平比较

与 Sham 组比较,MI 组大鼠血清 TNF- α 和 IL-6 水平均明显升高($P<0.05$),心肌组织中 TNF- α 和 IL-6 浸润均明显增多;与 MI 组比较,Que 组大鼠血清 IL-6 和 TNF- α 水平均明显降低($P<0.05$),心肌组织中 TNF- α 和 IL-6 浸润均明显减少,见表 2、图 3~4。

表 1 各组间心脏超声结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF(%)	LVFS(%)	LVEDv(μ L)	LVESv(μ L)
Sham 组	10	86.29 $\pm$ 3.69	57.41 $\pm$ 4.60	248.90 $\pm$ 56.18	34.06 $\pm$ 13.00
MI 组	10	41.42 $\pm$ 11.92 ^a	21.45 $\pm$ 7.23 ^b	333.20 $\pm$ 79.07 ^c	195.80 $\pm$ 62.98 ^d
Que 组	10	72.51 $\pm$ 4.82 ^e	43.32 $\pm$ 4.34 ^f	345.50 $\pm$ 75.10	93.84 $\pm$ 22.76 ^g

^a: $t=11.37,P<0.001$,与 Sham 组比较;^b: $t=13.27,P<0.001$,与 Sham 组比较;^c: $t=2.75,P<0.05$,与 Sham 组比较;^d: $t=7.96,P<0.001$,与 Sham 组比较;^e: $t=7.65,P<0.001$,与 MI 组比较;^f: $t=8.20,P<0.001$,与 MI 组比较;^g: $t=4.82,P<0.001$,与 MI 组比较。

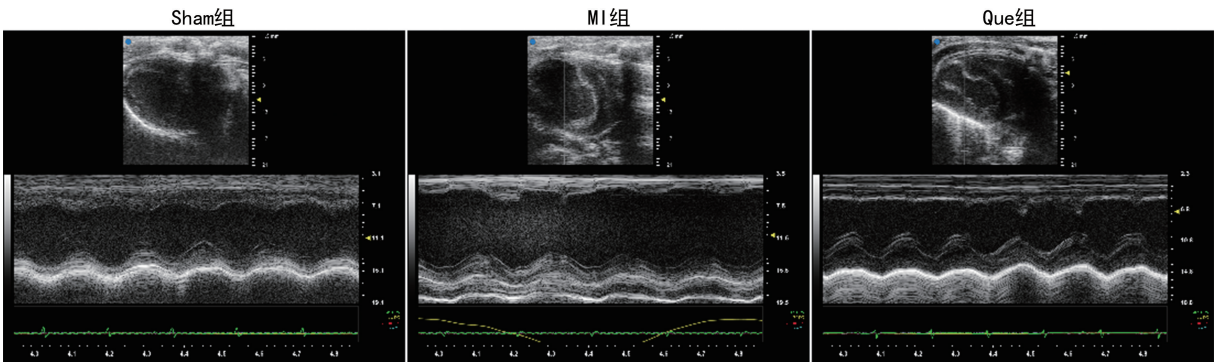
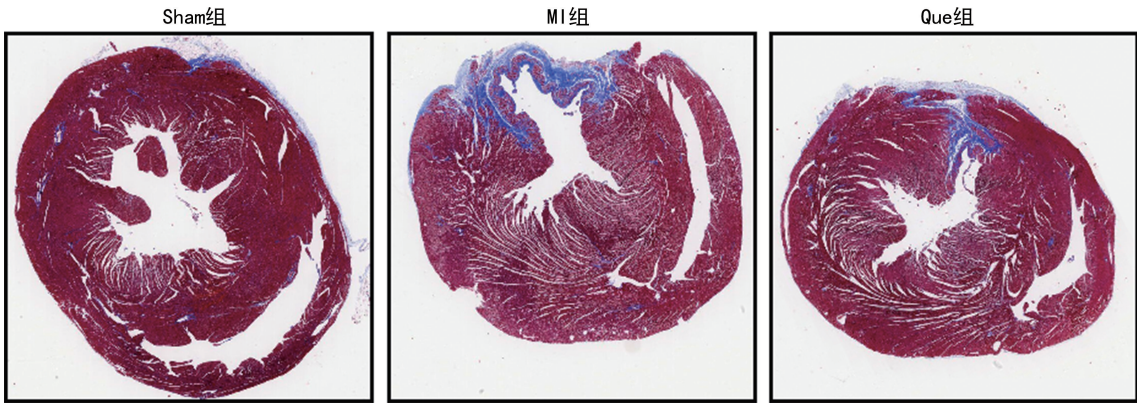


图 1 各组心脏超声图



红色为正常心肌组织,蓝色为纤维化心肌组织。

图 2 各组心脏 Masson 染色结果(0.6 $\times$)

表 2 各组间 ELISA 及 IHC 结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ELISA(pg/mL)		IHC(%)	
		TNF- α	IL-6	TNF- α	IL-6
Sham 组	10	28.54 $\pm$ 1.11	46.19 $\pm$ 1.53	8.67 $\pm$ 0.76	8.87 $\pm$ 0.59
MI 组	10	58.20 $\pm$ 1.71 ^a	87.87 $\pm$ 1.72 ^b	12.42 $\pm$ 1.43 ^c	12.86 $\pm$ 1.33 ^d
Que 组	10	35.79 $\pm$ 2.18 ^e	66.78 $\pm$ 1.78 ^f	10.17 $\pm$ 0.69 ^g	10.10 $\pm$ 0.70 ^h

^a: $t=46.07,P<0.001$,与 Sham 组比较;^b: $t=57.27,P<0.001$,与 Sham 组比较;^c: $t=7.34,P<0.001$,与 Sham 组比较;^d: $t=8.68,P<0.001$,与 Sham 组比较;^e: $t=25.62,P<0.001$,与 MI 组比较;^f: $t=26.88,P<0.001$,与 MI 组比较;^g: $t=4.49,P<0.001$,与 MI 组比较;^h: $t=5.81,P<0.001$,与 MI 组比较。

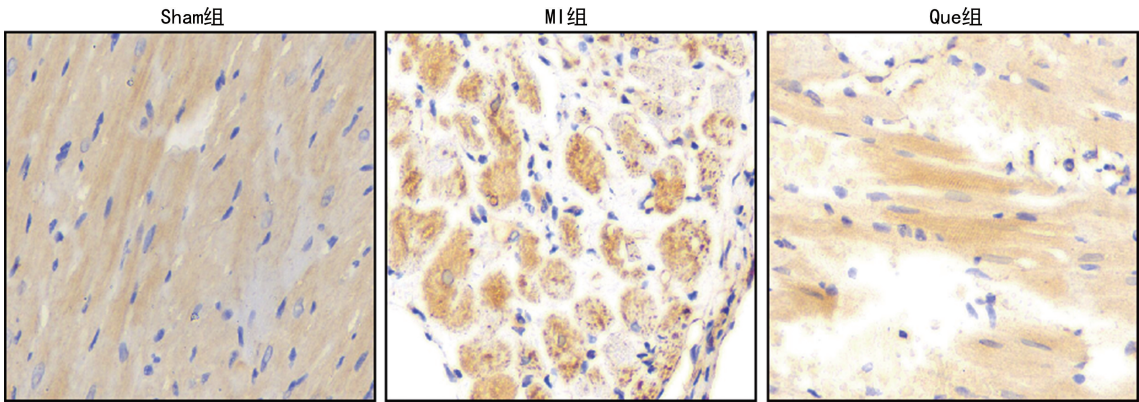


图 3 各组 IL-6 的 IHC 染色结果(40×)

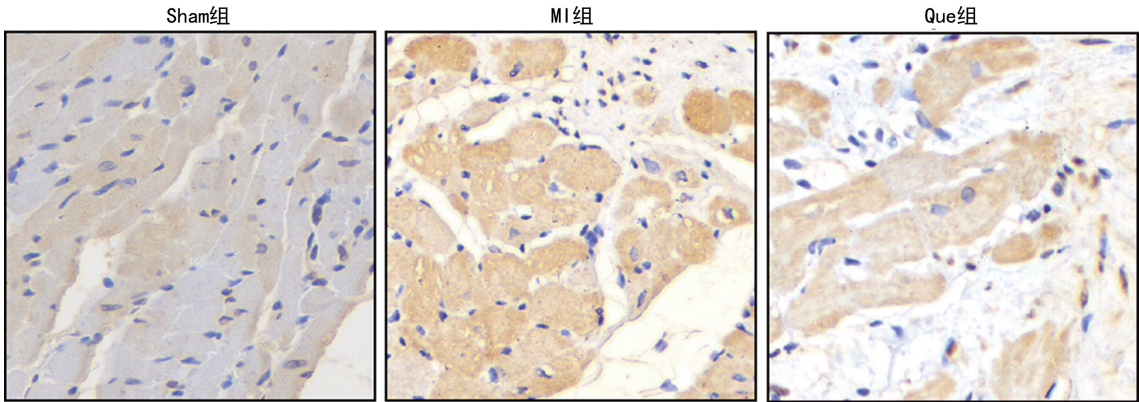


图 4 各组 TNF-α 的 IHC 染色结果(40×)

3 讨 论

机体遭受急性 MI 后,立即发生应激性炎症反应,旨在清除坏死心肌细胞,随后进入抗炎阶段,表现为纤维化修复心脏,防止发生急性心脏破裂等并发症,但却最终导致心室重塑,进一步甚至会进展为心力衰竭^[11]。

MI 后机体受到心肌局部炎症细胞因子浸润和全身神经炎症反应双重攻击,这是 MI 后心室重塑的重要机制之一^[12]。参加大鼠 MI 后心室重塑的促炎因子主要有 TNF-α 和 IL-6^[13]。JING 等^[14]发现,IL-6 基因敲除小鼠 MI 后心肌中的 TNF-α 表达会明显下调,且可通过激活 M2 巨噬细胞和减少成纤维细胞胶原蛋白生成来改善心脏重塑。WANG 等^[15]证实 IL-6 在急性 MI 大鼠模型中可刺激心肌纤维化,最终导致心室重塑,而 IL-6 抑制剂可逆转此过程。CEN 等^[16]发现麝香保心丸通过下调 MI 大鼠 TNF-α 和 IL-6 的表达,进而抑制心肌细胞的超微结构变化,改善心功能和心室重塑。此外,急性 MI 患者血液中 TNF-α 和 IL-6 水平明显升高,卡托普利和缬沙坦可有效降低炎症水平,改善患者心室重塑^[17]。

有研究证明,50、100、400 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的 Que 连续喂养大鼠 7 d 均可降低 MI 大鼠循环中 TNF-α 水平,具有抗炎、抗氧化和抗凋亡作用,可有效降低心肌损伤^[18-19]。ALBADRANI 等^[20]发现,50 mg/kg 的 Que 连续喂养大鼠 30 d 可逆转大鼠 MI 后

左心室重塑,其主要通过心肌组织转化生长因子 β1/Smad3 通路来实现。王兴红等^[21]研究发现,予以 30、60 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的 Que 连续灌胃 7 d 预处理心肌缺血再灌注大鼠,可明显降低大鼠血液中 TNF-α 和 IL-6 水平,减少 MI 面积。LIU 等^[22]发现,再灌注时予以 10 nmol/L 的 Que 灌注 10 min 后,可明显降低大鼠缺血再灌注模型冠状动脉流出液中 TNF-α 和 IL-6 水平,改善心功能。刘振华等^[23]发现,再灌注前 15 min 静脉注射 10 mg/kg 的 Que 可明显降低大鼠心肌缺血再灌注模型循环中的 IL-6 水平。何亚磊等^[24]采用 25、50、100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的 Que 连续喂养大鼠 7 d 制造心肌缺血再灌注模型,发现血液中 TNF-α 和 IL-6 水平明显降低,MI 面积明显减少。LIU 等^[25]采用 250 mg/kg 的 Que 预处理大鼠心肌缺血再灌注模型,发现可明显降低其循环中的 TNF-α 水平。这与本研究结果一致。

本研究发现,Que 可改善 MI 大鼠 LVEF 及 LVFS,降低 LVESv 及左心室心肌纤维化程度,明显改善大鼠 MI 后左心室重塑^[26];此外,Que 明显降低 MI 大鼠循环中及心脏组织中 TNF-α 和 IL-6 表达水平,说明 Que 减轻大鼠 MI 后左心室重塑机制可能还与抑制炎症细胞因子 TNF-α 和 IL-6 的释放相关。但是本研究局限于动物实验,且研究样本较少,需进一步开展更大规模的临床研究,为临床新药开发提供更充实的理论依据。

参考文献

[1] MENG T, WANG P, DING J, et al. Global research trends on ventricular remodeling: a bibliometric analysis from 2012 to 2022[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(11):101332.

[2] LEANCA S A, CRISU D, PETRIS A O, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: from physiopathology to treatment[J]. *Life*, 2022, 12(8):1111.

[3] FRANTZ S, HUNDERTMARK M J, SCHULZMENDER J, et al. Left ventricular remodeling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(27):2549-2561.

[4] ZHOU Y, SUO W, ZHANG X, et al. Roles and mechanisms of quercetin on cardiac arrhythmia: a review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153:113447.

[5] LUO X, WENG X, BAO X, et al. A novel anti-atherosclerotic mechanism of quercetin: competitive binding to KEAP1 via Arg483 to inhibit macrophage pyroptosis[J]. *Redox Biol*, 2022, 57:102511.

[6] ALASMARI A F. Cardioprotective and nephroprotective effects of quercetin against different toxic agents[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(23):7425-7439.

[7] HU J, WANG X, CUI X, et al. Quercetin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis by promoting autophagy via regulating miR-223-3p/FOXO3[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(13):1253-1269.

[8] TAN X, XIAN W, LI X, et al. Mechanisms of quercetin against atrial fibrillation explored by network pharmacology combined with molecular docking and experimental validation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):9777.

[9] LIU C, YAO L, HU Y, et al. Effect of quercetin-loaded mesoporous silica nanoparticles on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats and its mechanism[J]. *Int J Nanomed*, 2021, 16(2):741-752.

[10] BUGGER H, PFEIL K. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(7):165768.

[11] ONG S B, HERNANDEZ-RESENDIZ S, CRE-SPO-AVILAN G E, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186:73-87.

[12] THACKERAY J T, HUPE H C, WANG Y, et al. Myocardial inflammation predicts remodeling and neuroinflammation after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3):263-275.

[13] MORO C, JOUAN M G, RAKOTOVAO A, et al. Delayed expression of cytokines after reper-fused myocardial infarction: possible trigger for cardiac dysfunction and ventricular remodeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(5):3014-3019.

[14] JING R, LONG T Y, PAN W, et al. IL-6 knockout ameliorates myocardial remodeling after myocardial infarction by regulating activation of M2 macrophages and fibroblast cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(14):6283-6291.

[15] WANG J, WANG M, LU X, et al. IL-6 inhibitors effectively reverse post-infarction cardiac injury and ischemic myocardial remodeling via the TGF-beta1/Smad3 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3):576.

[16] CEN W, CHEN Z, GU N, et al. Prevention of AMI induced ventricular remodeling: inhibitory effects of heart-protecting musk pill on IL-6 and TNF-alpha[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017:3217395.

[17] GONG X, ZHOU R, LI Q. Effects of captopril and valsartan on ventricular remodeling and inflammatory cytokines after interventional therapy for AMI[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4):3579-3583.

[18] LI B, YANG M, LIU J W, et al. Protective mechanism of quercetin on acute myocardial infarction in rats[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(1):15017117.

[19] ALBADRANI G M, BINMOWYNA M N, BIN-JUMAH M N, et al. Quercetin protects against experimentally-induced myocardial infarction in rats by an antioxidant potential and concomitant activation of signal transducer and activator of transcription 3[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2020, 71(6):875-890.

(2):158-171.

[13] SUDO S Z, MONTAGNOLI T L, ROCHA B S, et al. Diabetes-induced cardiac autonomic neuropathy: impact on heart function and prognosis[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12):3258.

[14] FILIPOVIC N, MARINOVIC GUIC M, KOŠTA V, et al. Cardiac innervations in diabetes mellitus-anatomical evidence of neuropathy [J]. *Anat Rec*, 2022, 306(9):2345-2365.

[15] ELEFThERIADOU A, WILLIAMS S, NEVITT S, et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(2):288-303.

[16] GATEVA A, KAMENOV Z. Cardiac autonomic neuropathy in patients with newly diagnosed carbohydrate disturbances [J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(5):308-315.

[17] AM V D, SIDDIQUI M S, KHANDELWAL E. Cardiac autonomic neuropathy (CAN) in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients[J]. *J Assoc Physicians India*, 2022, 70(4):11-12.

[18] KAZE A D, YUYUN M F, ERQOU S, et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of incident heart failure among adults with type 2 diabetes[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(4):634-641.

[19] HUANG Y, CHEN H, HU D, et al. Blood hemoglobin A1c might predict adverse differences in heart rate variability in a diabetic population: evidence from the midlife in the United States (MIDUS) study[J]. *Front Endocrinol*,

2022, 13:921287.

[20] TANG Y, SHAH H, BUENO J C R, et al. Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: the ACCORD trial[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1):164-173.

[21] WILLIAMS S, RAHEIM S A, KHAN M I, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. *Clin Ther*, 2022, 44(10):1394-1416.

[22] BENICHO T, PEREIRA B, MERMILLOD M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195166.

[23] ROBLES-CABRERA A, TORRES-ARELLANO J M, FOSSION R, et al. Dependence of heart rate variability indices on the mean heart rate in women with well-controlled type 2 diabetes [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19):4386.

[24] 张宁倩. 2 型糖尿病患者心率变异性与周围神经病变的相关性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021.

[25] DUQUE A, MEDIANO M F F, DE LORENZO A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: pathophysiology, clinical assessment and implications[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(6):855-867.

(收稿日期:2023-04-02 修回日期:2023-11-02)
(编辑:袁皓伟)

(上接第 332 页)

[20] ALBADRANI G M, BINMOWYNA M N, BINJUMAH M N, et al. Quercetin prevents myocardial infarction adverse remodeling in rats by attenuating TGF-beta1/Smad3 signaling; different mechanisms of action[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(5):2772-2782.

[21] 王兴红, 郑亚萍, 李海霞. 槲皮素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(4):266-270.

[22] LIU Y, SONG Y, LI S, et al. Cardioprotective effect of quercetin against ischemia/reperfusion injury is mediated through no system and mitochondrial K-ATP channels[J]. *Cell J*, 2021, 23(2):184-190.

[23] 刘振华, 张艳红, 董杰, 等. 槲皮素通过上调

SIRT1 降低心肌缺血/再灌注微血管通透性 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(4):644-651.

[24] 何亚磊, 蔡叶锐, 魏引, 等. 基于 NF-κB 通路研究槲皮素对心肌缺血再灌注损伤大鼠的影响[J]. *中医学报*, 2021, 36(7):1491-1496.

[25] LIU H, GUO X, CHU Y, et al. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats[J]. *Gene*, 2014, 545(1):149-155.

[26] 陈凯, 董静, 赵学飞. 槲皮素通过上调沉默信息调控因子 1 减轻心肌梗死后心室重构[J]. *国际心血管病杂志*, 2022, 49(3):157-163.

(收稿日期:2023-05-08 修回日期:2023-10-26)
(编辑:张芃捷)