

· 基础研究 ·

匹立尼酸基于 TLR4/NF- κ B 信号通路对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用

张伟奇¹, 周硕², 李铁成^{1*}

(锦州医科大学:¹附属第三医院麻醉科,²附属第一医院乳腺外科,辽宁 锦州 121000)

【摘要】 **目的** 探讨匹立尼酸(Wy-14643)对大鼠心肌缺血/再灌注损伤(MI/RI)的防治作用及机制。**方法** 将40只大鼠随机分为5组,每组8只:(1)假手术组(Sham组);(2)缺血再灌注组(MI/RI组);(3)匹立尼酸低剂量组(W1组,1 mg/kg);(4)匹立尼酸中剂量组(W2组,4 mg/kg);(5)匹立尼酸高剂量组(W3组,8 mg/kg)。采取冠状动脉前降支结扎再灌注的方式建立MI/RI模型。酶联免疫吸附法测定血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α),测定心肌梗死面积,光镜观察心肌组织病理改变。检测心肌组织TOLL样受体-4(TLR4)及核因子- κ Bp65蛋白的表达。采用SPSS 23.0软件进行数据分析。采用单因素方差分析和Bonferroni检验进行组间比较。**结果** 与MI/RI组比较,W1组、W2组、W3组血清CK-MB[(94.81±8.41)、(82.41±7.20)、(69.40±6.52)和(119.91±12.71)U/L]、LDH[(750.73±86.44)、(654.94±79.25)、(565.26±86.00)和(911.48±87.15)U/L]、IL-6[(176.75±11.89)、(162.67±8.18)、(146.13±10.48)和(194.93±13.91)pg/ml]、TNF- α [(80.67±7.38)、(69.67±5.15)、(51.22±7.00)和(90.44±6.68)pg/ml]含量、心肌梗死面积(28.00%、16.93%、8.38%和35.88%)均显著降低($P<0.05$),TLR4[(1.00±0.03)、(0.92±0.03)、(0.69±0.04)和(1.33±0.03)]、核因子- κ Bp65[(1.01±0.03)、(0.94±0.03)、(0.72±0.04)和(1.12±0.04)]的表达下调($P<0.05$)。**结论** 匹立尼酸预处理可抑制通过核因子- κ B信号通路介导的炎症反应来保护MI/RI的心肌。

【关键词】 心肌缺血再灌注损伤;匹立尼酸;核因子- κ B信号通路;炎症反应

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.08.129

Pirinixic acid protects rats against myocardial ischemia-reperfusion injury based on TLR4/NF- κ B signaling pathway

ZHANG Wei-Qi¹, ZHOU Shuo², LI Tie-Cheng^{1*}

(¹Department of Anesthesiology, Third Affiliated Hospital, ²Department of Breast Surgery, First Affiliated Hospital, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the protective effect of pirinixic acid (Wy-14643) on myocardial ischemia/reperfusion injury (MI/RI) in rats and its underlying mechanism. **Methods** Forty rats were randomly divided into 5 groups, with 8 rats in each group: sham operation group (sham group), ischemia-reperfusion group (MI/RI group), and low-, middle- and high-dose pirinixic acid groups (W1, W2, W3 groups, at a concentration of 1, 4 and 8 mg/kg, respectively). MI/RI model was established by ligation and reperfusion of anterior descending coronary artery. Serum creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Myocardial infarction area was measured and pathological changes of myocardial tissue were observed under a light microscope. The protein expression of toll-like receptor 4 (TLR4) and nuclear factor- κ Bp65 in myocardium was detected with Western blotting. SPSS statistics 23.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using ANOVA analysis and Bonferroni test depending on data type. **Results** Serum contents of CK-MB [(94.81±8.41), (82.41±7.20) and (69.40±6.52) vs (119.91±12.71) U/L], LDH [(750.73±86.44), (654.94±79.25) and (565.26±86.00) vs (911.48±87.15) U/L], IL-6 [(176.75±11.89), (162.67±8.18) and (146.13±10.48) vs (194.93±13.91) pg/ml] and TNF- α [(80.67±7.38),

收稿日期: 2022-01-04; 接受日期: 2022-04-26

基金项目: 辽宁省自然科学基金(20170540372)

通信作者: 李铁成, E-mail: litiecheng777@163.com

(69.67 ± 5.15) and (51.22 ± 7.00) vs (90.44 ± 6.68) pg/ml] were significantly lower, the area of myocardial infarction (28.00%, 16.93% and 8.38% vs 35.88%) was obviously smaller, and the expression levels of TLR4 [(1.00 ± 0.03), (0.92 ± 0.03) and (0.69 ± 0.04) vs (1.33 ± 0.03)] and nuclear factor- κ Bp65 [(1.01 ± 0.03), (0.94 ± 0.03) and (0.72 ± 0.04) vs (1.12 ± 0.04)] were down-regulated in the W1, W2, W3 groups when compared with the MI/RI group ($P < 0.05$). **Conclusion** Preconditioning with pirinixic acid protects MI/RI myocardium by inhibiting inflammation mediated by the nuclear factor- κ B signaling pathway.

【Key words】 myocardial ischemia-reperfusion injury; pirinixic acid; nuclear factor- κ B signaling pathway; inflammatory reaction

This work was supported by the Natural Science Foundation of Liaoning Province (20170540372).

Corresponding author: LI Tie-Cheng, E-mail: litiecheng777@163.com

近年来,缺血性心脏病死亡率显著增高^[1]。使血流迅速再通是有效改善急性心肌缺血和损伤症状的关键。但是,也可能因此造成心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI),使心脏的结构发生改变并导致功能障碍。目前,多种临床方法已被广泛使用,但充分有效的预防或治疗仍然缺乏^[2]。强烈的炎症反应是MI/RI复杂的多因素发病机制中的关键^[3],核因子(nuclear factor, NF)- κ B是参与炎症调节最突出的转录因子之一^[4]。内源性免疫受体TOLL样受体-4(toll-like receptor 4, TLR4)通过复杂的相互作用,诱导I κ B表达调控NF- κ B定位从而阻止P50、P65移位入细胞核调控其下游多种炎症因子反应^[5,6]。因此,阻止TLR4/NF- κ B信号通路的过多表达对MI/RI有重要意义。

匹立尼酸(pirinixic acid,又名Wy-14643)是人工合成的过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)的激动剂,最初作为降脂剂开发的多功能的脂肪酸模拟物。Wy-14643除了可降血脂和降血糖外,还具有抗血管内皮收缩及降压保护的作用^[7],可通过抗炎症、抗氧化来保护肝肾等损伤。本研究旨在探讨匹立尼酸对大鼠MI/RI模型中炎症反应的影响,并就其机制进行初步分析。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

Wy-14643、二甲基亚砷(dimethyl Sulfoxide, DMSO)购于上海源叶生物科技有限公司;氯化硝基四氮唑蓝(nitroblue tetrazolium, NBT)购于南京探求生物技术有限公司; β -actin抗体购于武汉三鹰生物科技有限公司;TLR4、NF- κ B购于深圳市科润达生物工程有限公司;肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)试剂盒购于上海酶联科技生物有限公司;苏木精-伊红染

色试剂盒(hematoxylin-eosin, HE)、聚氧基丙烯酸正丁酯蛋白测定试剂盒(bicinchoninic acid, BCA)、核蛋白提取试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司;超声波破碎仪产自美国Sonics公司;生物显微镜、切片机、烤片机产自德国Leica公司;垂直电泳系统、化学发光凝胶成像系统产自美国伯乐公司;高速冷冻离心机产自德国Sigma公司;小动物呼吸机、心电监护仪产自成都泰盟公司;其他由锦州医科大学动物实验中心实验室提供。

1.2 实验动物及分组

40只大鼠,适应性饲养1周,根据随机数表法随机分为5组,每组各8只:(1)假手术组(Sham组);(2)缺血再灌注组(MI/RI组);(3)匹立尼酸低剂量组(low dose, W1组);(4)匹立尼酸中剂量组(middle dose, W2组);(5)匹立尼酸高剂量组(high dose, W3组)。药物组W1、W2、W3分别于术前2d、1d、1h腹腔注射匹立尼酸1、4、8 mg/kg,匹立尼酸以10% DMSO(1 ml/kg)作为溶剂;Sham组和MI/RI组于上述时间注射等体积等浓度的DMSO溶剂。

1.3 模型制作及处理

参考文献[8],术前禁食12h,自由饮水。10%水合氯醛(3 ml/kg)下腹部注射,静待数分钟大鼠仰卧大字位于操作台,记录心电图变化,并插管人工通气(潮气量2 ml/100 g,频率60次/min)。剪开左胸3、4肋间皮肤,小心剪断第2、3肋骨,暴露术野,分离心包,识别冠状动脉,5-0缝合线结扎MI/RI组、匹立尼酸各剂量组左前降支(Sham组仅做穿线处理),见心电图ST-T升高,缺血30 min后松结,再灌注1h,升高区下降50%即造模成功。

1.4 检测方法

1.4.1 酶联免疫吸附法测定CK-MB、LDH、TNF- α 及IL-6造模成功后,于颈总动脉处取血,室温存放60 min,离心(3000转/min,10 min),上清液-80℃储存,待备好所有大鼠血清,将样本融化加入样本孔混匀,封板,于37℃恒温箱1h,反复清洗滤纸吸干重复5次,加底物,避光反应15 min,最后加终止液测吸光度。

1.4.2 NBT 染色 取血后,每组随机选4个心脏,仅保留左心室,-20℃速冻1h等厚切4片,0.2% NBT 溶液 37℃水浴染色。梗死的心肌不染色,呈淡红色;着色后呈暗紫色为正常组织。采用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统。心肌梗死面积(%)=梗死部分面积/总心肌面积×100%。

1.4.3 HE 染色 每组剩下的4个心脏,一半-80℃保存用于 Western blot 测定,另一半放入4%多聚甲醛,制作切片,脱蜡,乙醇多次脱水,冲洗3min,HE染色,上行梯度酒精各5min,透明处理,封闭切片,光学显微镜拍照观察。

1.4.4 Western blot 检测蛋白质表达 从备于-80℃的心肌组织中融化提取核孔蛋白,检测蛋白质浓度并置成样本。上样电泳,转膜,洗膜,密封,加一、二抗体孵育后再洗膜。行条带的灰度值分析,计算心肌组织 TLR4、NF-κBp65 蛋白的相对表达数量。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料以均数+标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间对比采用单因素方差分析和 Bonferroni 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 LDH、CK-MB 含量的比较

与 Sham 组比较,MI/RI 组、匹立尼酸药物组 CK/MB、LDH 表达水平显著升高($P<0.01$);与 MI/RI 组比较,匹立尼酸药物组 CK/MB、LDH 含量显著下降($P<0.01$);与 W1 组比较,W3 组 CK/MB、LDH 含量明显减少($P<0.01$);与 W2 组比较,W3 组 CK/MB 明显降低($P<0.05$;表1)。

表1 各组 CK/MB、LDH 表达量比较

Table 1 Comparison of CK/MB and LDH expression among groups ($n=8$, U/L, $\bar{x}\pm s$)

Group	CK/MB	LDH
Sham	37.19±5.93	272.28±20.85
MI/RI	119.91±12.71**	911.48±87.15**
W1	94.81±8.41***	750.73±86.44***
W2	82.41±7.20***	654.94±79.25***
W3	69.40±6.52***▲▲☆	565.26±86.00***▲▲

MI/RI: myocardial ischemia/reperfusion injury; CK-MB: creatine kinase isoenzyme MB; LDH: lactate dehydrogenase. Compared with Sham group, ** $P<0.01$; compared with MI/RI group, *** $P<0.01$; compared with W1 group, ▲▲ $P<0.01$; compared with W2 group, ☆☆ $P<0.05$.

2.2 各组血清 TNF-α 和 IL-6 含量的比较

与 Sham 组比较,MI/RI 组、匹立尼酸各药物组 TNF-α、IL-6 表达水平显著上升($P<0.01$);与 MI/RI 组比较,匹立尼酸各药物组 TNF-α、IL-6 含量明显下降($P<0.01$, $P<0.05$);与 W1 组比较,W2、W3 组 TNF-α 含量显著减少($P<0.01$),W3 组 IL-6 含量显著降低($P<0.01$);与 W2 组比较,W3 组 TNF-α、IL-6 含量明显降低($P<0.01$, $P<0.05$;表2)。

表2 各组 TNF-α 和 IL-6 表达量比较

Table 2 Comparison of TNF-α and IL-6 expression among groups ($n=8$, pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

Group	TNF-α	IL-6
Sham	28.90±2.51	99.10±9.05
MI/RI	90.44±6.68**	194.93±13.91**
W1	80.67±7.38***	176.75±11.89***
W2	69.67±5.15***▲▲	162.67±8.18***
W3	51.22±7.00***▲▲▲	146.13±10.48***▲▲▲

MI/RI: myocardial ischemia/reperfusion injury; TNF-α: tumor necrosis factor-α; IL-6: interleukin-6. Compared with Sham group, ** $P<0.01$; compared with MI/RI group, *** $P<0.01$; compared with W1 group, ▲▲ $P<0.01$; compared with W2 group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

2.3 各组心肌梗死面积的比较

从着色程度判断,Sham 组未发生梗死。与 Sham 组对比,MI/RI 组大鼠心肌梗死面积明显扩大(35.88%和0.00%, $P<0.01$);与 MI/RI 组比较,W1、W2、W3 组梗死面积剂量相关性明显降低(28.00%、16.93%、8.38%和35.88%, $P<0.01$ 或 $P<0.05$;图1)。

2.4 各组心肌组织 TLR4 和 NF-κBp65 蛋白的表达比较

相较于 Sham 组,MI/RI 组 TLR4 和 NF-κBp65 表达大幅度上调($P<0.01$),匹立尼酸各剂量组的蛋白表达变化明显($P<0.01$, $P<0.05$);相较于 MI/RI 组,匹立尼酸各组 TLR4 和 NF-κBp65 表达量呈剂量相关的下降趋势($P<0.01$);匹立尼酸 W1 组与 W3 组 TLR4 和 NF-κBp65 表达有显著差异($P<0.01$);相较于匹立尼酸 W2 组,W3 组 TLR4 和 NF-κBp65 表达显著下调($P<0.01$;图2)。

2.5 各组心肌组织病理形态学改变

光学显微镜下,Sham 组心肌纤维紧密排列,结构正常;MI/RI 组,细胞肿胀,核边缘化,间质水肿肌纤维断裂,核周见炎症性空泡;W1 组,细胞内肿胀界限不清,伴少量出血;W2 组可见细胞间质水肿,散在炎症空泡;W3 组细胞间质轻度水肿,细胞结构完整(图3)。

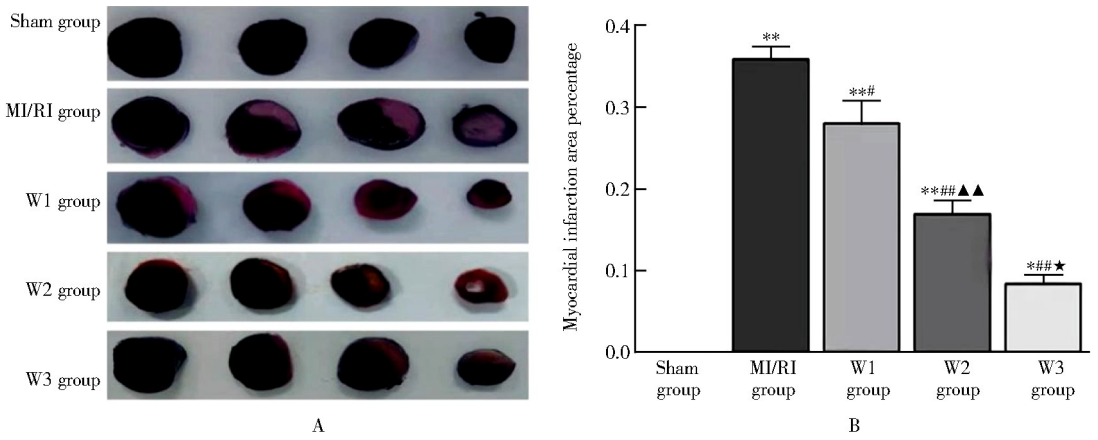


图1 各组心肌梗死面积的比较

Figure 1 Comparison of myocardial infarction area among groups (n=4)

A: NBT staining; B: quantitative analysis results. NBT: nitroblue tetrazolium; MI/RI: myocardial ischemia/reperfusion injury. Compared with sham group, *P<0.05, **P<0.01; compared with MI/RI group, #P<0.05, ###P<0.01; compared with W1 group, ▲▲P<0.01; compared with W2 group, ★P<0.05.

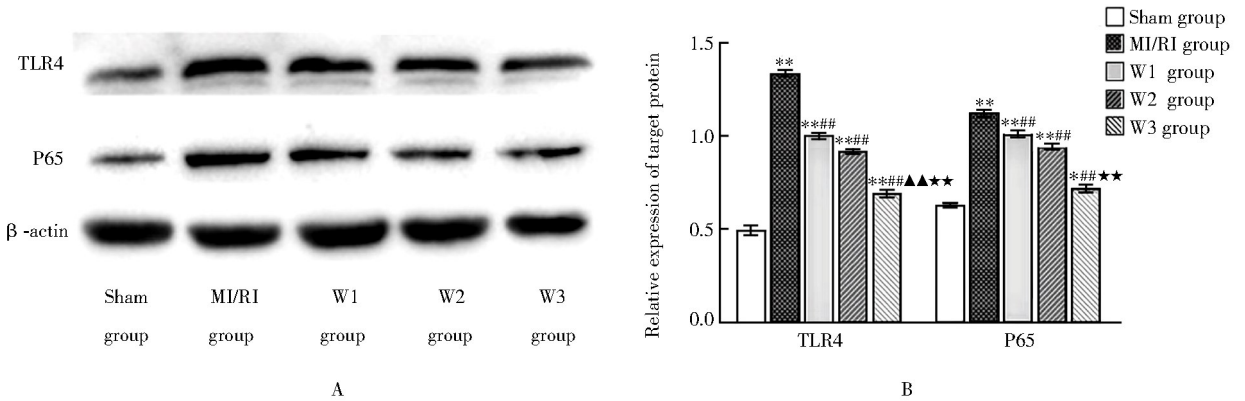


图2 各组心肌组织 TLR4 和 NF-κBp65 蛋白的表达比较

Figure 2 Comparison of TLR4 and NF-κBp65 proteins expression in myocardial tissues of each group (n=4)

A: Western blot; B: quantitative analysis results. MI/RI: myocardial ischemia/reperfusion injury. Compared with sham group, *P<0.05, **P<0.01; compared with MI/RI group, ##P<0.01; compared with W1 group, ▲▲P<0.01; compared with W2 group, ★★P<0.01.

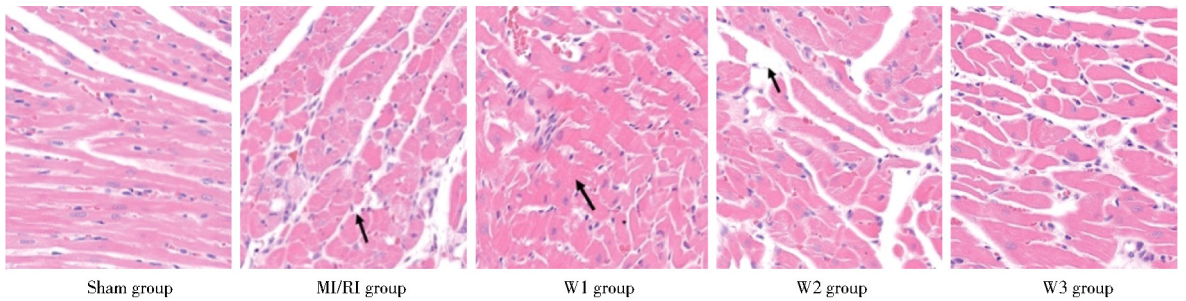


图3 各组心肌组织病理形态学改变

Figure 3 Pathological changes of myocardial tissue of each group (HE ×100)

Arrows indicate inflammatory change. MI/RI: myocardial ischemia/reperfusion injury.

3 讨论

心源性休克是急性心肌梗死患者致死的主要原因,通过经皮冠状动脉介入或冠状动脉旁路移植等方法可进行紧急血运重建,保证心脏各功能正常运行^[9,10]。然而,降低心肌梗死死亡率的同时也引发了由中性粒细胞驱动的炎症过程。TNF- α 和各类型白细胞介素家族等细胞因子是炎症反应的标志物质。IL-6 决定多种炎症相关的蛋白质表达,介导多条信号转导通路,在类风湿性关节炎、癌症等相对复杂的疾病中的作用已被证实^[11],心肌亦是如此^[12]。多种炎症性心脏病的病理变化过程中,TNF- α 和 IL-6 等细胞因子于通透性改变的细胞膜迅速入血,大量循环炎症细胞相互作用浸润受损的心肌,导致缺血再灌注损伤^[13,14]。本实验结果与此前研究结论相符合,观察到模型组 TNF- α 和 IL-6 含量比假手术组显著增高,说明心肌损伤与炎症反应相关,各剂量药物预处理组 TNF- α 和 IL-6 含量较模型组均降低,其中以高剂量组下降最为明显。同时,大量存于心肌细胞中的 CK-MB 活性及质量的联合检测,早在发病 2 h 内就提示急性心肌梗死的发生,是心肌酶谱中最先上升且幅度最大的心肌酶。但其单一指标对心肌梗死患者的检测缺乏特异性^[15]。LDH 则是心肌主要的功能酶,心肌损伤时入血的 CK-MB 和 LDH 可早期反映心肌损伤程度,二者综合分析诊断可显著提高急性心肌梗死的早期诊断率。本实验结果中,模型组 CK-MB 和 LDH 含量仍为最高,且在药物预处理后的心肌组织中检测到的 CK-MB 和 LDH 含量呈药物依赖作用的降低,说明 Wy-14643 可减少再灌注后的心肌损伤。同时,任何原因引起过长时间的心肌缺血最终都会发展为心肌梗死,心肌梗死面积的大小与缺血时间及严重程度呈正相关,判断梗死面积并分级有助于采取阶段性临床措施以改善心功能。梗死面积作为患者死亡率的预测因素,以上方法均可有效、准确、及时地判断病情,为挽救心肌争取宝贵时间。本实验根据心肌梗死区面积的大小来判断心肌缺血再灌注后心肌损伤的严重程度,并且通过观察心肌组织病理学变化证实梗死面积最大的模型组心肌组织病理损伤也最严重,并据 W1、W2、W3 组结果推断出 Wy-14643 对心肌缺血再灌注损伤可起到保护作用。

NF- κ B 发现于 B 淋巴细胞并几乎存在所有动物细胞中,具有两种通路^[16],集体的应激反应、凋亡、免疫及炎症触发均离不开 NF- κ B 的密切调

控^[17]。本研究进一步从 NF- κ B 信号通路入手,研究 Wy-14643 是否和 MI/RI 有关联。有研究表明,通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活可防御脂多糖诱导的炎症因子的释放^[18],还可减轻炎症导致的疼痛感觉^[19]。本实验选用的匹立尼酸作为 PPAR α 激动剂,可通过上调肝细胞内 PPAR α 表达,抑制 NF- κ B 的活化,保护冷保存损伤的肝脏组织。本实验得出,与假手术组相比,MI/RI 组 TLR4、NF- κ Bp65 表达水平均上调,表明在 MI/RI 时可能引发了由 NF- κ B 介导的炎症反应;相比于 MI/RI 组,各药物组 TLR4、NF- κ Bp65 表达减少,且随剂量增加这种变化逐渐显著,可能与 Wy-14643 预处理抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路诱导的炎症反应有关。综合结果显示,Wy-14643 对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用。

综上,匹立尼酸在癌症和神经变性的治疗很有成效^[20]。本实验以动物水平为例初步证明,匹立尼酸可抑制 NF- κ B 信号通路,降低炎症反应,对心肌有保护作用。下一步将从体外细胞水平深入研究,将为匹立尼酸在心血管领域的应用提供进一步临床意义。

【参考文献】

- [1] 王怡玫,张岩. 2020年中国心血管领域主要基础研究回顾[J]. 中华心血管病杂志(网络版), 2021, 4(1): E009. DOI: 10.3760/cma.j.cn116031.2021.1000079. Wang YM, Zhang Y. Review of the main basic research in the cardiovascular field in China in 2020[J]. Chin Video J Cardiol, 2021, 4(1): E009. DOI: 10.3760/cma.j.cn116031.2021.1000079.
- [2] Korshunova AY, Blagoravov ML, Neborak EV, et al. BCL2-regulated apoptotic process in myocardial ischemia reperfusion injury (Review)[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(1): 23-36. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4781.
- [3] Yang YF, Wang H, Song N, et al. Dexmedetomidine attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 1217-1233. DOI: 10.2147/JIR.S292263.
- [4] Nowak AJ, Relja B. The impact of acute or chronic alcohol intake on the NF- κ B signaling pathway in alcohol-related liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9407. DOI: 10.3390/ijms21249407.
- [5] Olmos-Ortiz A, Déciga-García M, Preciado-Martínez E, et al. Prolactin decreases LPS-induced inflammatory cytokines by inhibiting TLR-4/NF κ B signaling in the human placenta[J]. Mol Hum Reprod, 2019, 25(10): 660-667. DOI: 10.1093/molehr/gaz038.
- [6] Saengboonmee C, Phoomak C, Supabphol S, et al. NF- κ B and

- STAT3 cooperation enhances high glucose induced aggressiveness of cholangiocarcinoma cells[J]. *Life Sci*, 2020, 262: 118548. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118548.
- [7] 屈晨, 祝岩. 过氧化物酶体增殖物激活受体双重激动剂 WY14643 长期给药对血管内皮的保护机制研究[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(10): 93-97. DOI: CNKI: SUN: LCWZ. 0. 2018-10-026.
- Qu C, Zhu Y. Protective mechanism of peroxisome proliferator-activated receptor dual agonist WY14643 on vascular endothelium after long-term administration[J]. *Clin Misdiagn Misther*, 2018, 31(10): 93-97. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2018.10.025.
- [8] 李铁成. 霉酚酸酯预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及其机制[D]. 济南: 山东大学, 2014: 21.
- Li TC. Effects and mechanism of mycophenolate preconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [D]. Ji'nan: Shandong University, 2014: 21.
- [9] Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, *et al.* Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a review [J]. *JAMA*, 2021, 326(18): 1840-1850. DOI: 10.1001/jama.2021.18323.
- [10] El Nasasra A, Zeymer U. Current clinical management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021, 19(1): 41-46. DOI: 10.1080/14779072.2021.1854733.
- [11] Kaur S, Bansal Y, Kumar R, *et al.* A panoramic review of IL-6: structure, pathophysiological roles and inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(5): 115327. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115327.
- [12] 樊蓉, 石永朋, 李邢婷, 等. HIF-2 α 调控心肌细胞中 IL-6 表达对心肌缺血再灌注损伤的作用[J]. *解剖学研究*, 2021, 43(3): 226-229, 235.
- Fan R, Shi YP, Li XT, *et al.* The effect of HIF-2 α regulating the expression of IL-6 in myocardial cells on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Anat Res*, 2021, 43(3): 226-229, 235.
- [13] Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, *et al.* Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(46): 4425-4440. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa733.
- [14] Cao BQ, Tan F, Zhan J, *et al.* Mechanism underlying treatment of ischemic stroke using acupuncture: transmission and regulation[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(5): 944-954. DOI: 10.4103/1673-5374.297061.
- [15] 付小娟, 程璐, 刘结清. cTnI、CK-MB 联合 Myo 在急性心肌梗死诊断中的应用价值分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(20): 3267-3269.
- Fu XJ, Cheng L, Liu JQ. Analysis of the application value of cTnI, CK-MB combined with Myo in the diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Mod Diagn Treat*, 2021, 32(20): 3267-3269.
- [16] Yu H, Lin L, Zhang Z, *et al.* Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209. DOI: 10.1038/s41392-020-00312-6.
- [17] Nowak AJ, Relja B. The impact of acute or chronic alcohol intake on the NF- κ B signaling pathway in alcohol-related liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9407. DOI: 10.3390/ijms21249407.
- [18] Tang J, Xu L, Zeng Y, *et al.* Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107272. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107272.
- [19] Qiu C, Yang LD, Yu W, *et al.* Paeonol ameliorates CFA-induced inflammatory pain by inhibiting HMGB1/TLR4/NF- κ B p65 pathway[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(2): 273-283. DOI: 10.1007/s11011-020-00645-9.
- [20] Pollinger J, Merk D. Therapeutic applications of the versatile fatty acid mimetic WY14643 [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2017, 27(4): 517-525. DOI: 10.1080/13543776.2017.1272578.

(编辑: 温玲玲)