

维拉帕米调节 AMPK/GSK-3 β /Nrf2 信号通路对急性心肌梗死大鼠的心肌保护作用

黄黎芳¹, 简曜², 陶春¹, 黄瑶³, 李艳钰¹

1. 自贡市第四人民医院 药剂科, 四川 自贡 643000
2. 成都市温江区人民医院 健康管理中心, 四川 成都 611135
3. 成都市温江区人民医院 病理科, 四川 成都 611135

摘要: **目的** 探讨维拉帕米调节腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)/糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)/核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 通路对急性心肌梗死大鼠的心肌保护作用。**方法** 将大鼠分为假手术组、模型组、维拉帕米 (0.165、0.660 mg/kg) 组、阿司匹林组及维拉帕米+Compound C 组, 每组 18 只。建模成功 1 h 后立即给药处理, 1 次/d, 共持续 7 d。检测大鼠左室短轴缩短率 (LVFS) 和左室射血分数 (LVEF) 的变化; 2,3,5-三苯基氯化四氮唑 (TTC) 染色检测心肌梗死率; HE 染色检测心肌组织病理; 试剂盒检测心肌组织中丙二醛 (MDA)、肌钙蛋白 I (cTnI) 水平及肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性; TUNEL 染色检测心肌细胞凋亡; Western blotting 检测 p-AMPK、p-GSK-3 β 、Nrf2 蛋白。**结果** 与模型组相比, 维拉帕米组心肌细胞紊乱程度有所改善, LVFS、LVEF、心肌组织中 SOD 活性及 p-AMPK、p-GSK-3 β 、Nrf2 蛋白表达显著升高, 心肌梗死率、心肌组织中 MDA、cTnI 水平、CK-MB 活性及心肌细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.05$), Compound C 减弱了维拉帕米对急性心肌梗死大鼠心肌损伤的保护作用。**结论** 维拉帕米改善急性心肌梗死大鼠心肌损伤的机制可能与激活 AMPK/GSK-3 β /Nrf2 通路有关。

关键词: 维拉帕米; 急性心肌梗死; 氧化应激; 凋亡; 左室短轴缩短率; 左室射血分数; 肌钙蛋白 I; 肌酸激酶同工酶

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)10-2464-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.002

Verapamil modulates AMPK/GSK-3 β /Nrf2 signaling pathway for myocardial protection in rats with acute myocardial infarction

HUANG Lifang¹, LIN Yi², TAO Chun¹, HUANG Yao³, LI Yanyu¹

1. Department of Pharmacy, the Fourth People's Hospital of Zigong City, Zigong 643000, China
2. Department of Health Management Center, Wenjiang District People's Hospital, Chengdu 611135, China
3. Department of Pathology, Wenjiang District People's Hospital, Chengdu 611135, China

Abstract: Objective To investigate the myocardial protective effect of verapamil on acute myocardial infarction rats by regulating the AMPK/GSK-3 β /Nrf2 pathway. **Methods** The rats were divided into sham operation group, model group, verapamil (0.165 and 0.660 mg/kg) group, verapamil + Compound C group, with 18 rats in each group. After successful modeling for 1 h, they were immediately administered once daily for 7 days. The changes in LVFS and LVEF in rats were detected, 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining was applied to detect the percentage of myocardial infarction area, HE staining was applied to detect pathological changes in myocardial tissue, the levels of MDA and cTnI and the activities of CK-MB and SOD in myocardial tissue were detected by the kit. TUNEL staining detect myocardial cell apoptosis, Western blotting detect p-AMPK, p-GSK-3 β , and Nrf2 proteins in myocardial tissue. **Results** Compared with model group, the degree of myocardial cell disruption in the verapamil group was improved, the LVFS, LVEF, activities of SOD and the expression of p-AMPK, p-GSK-3 β , and Nrf2 proteins in myocardial tissue increased, the percentage of myocardial infarction area, levels of MDA, cTnI, activities of CK-MB in myocardial tissue, and apoptosis rate of myocardial cells decreased ($P < 0.05$). Compound C weakened the protective effect of verapamil on myocardial injury in acute myocardial infarction rats. **Conclusion** The mechanism of verapamil improving myocardial injury in acute myocardial infarction rats

收稿日期: 2024-08-08

基金项目: 四川省卫生健康委员会医学科技项目 (21PJ130)

作者简介: 黄黎芳, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: j20cjv@163.com

may be related to the activation of the AMPK/GSK-3 β /Nrf2 pathway.

Key words: verapamil; acute myocardial infarction; oxidative stress; apoptosis; LVFS; LVEF; cTnI; CK-MB

急性心肌梗死是一种心肌细胞的血液供应中断,引起局部心肌细胞急性坏死,进而危及患者生命的疾病。虽然有血管紧张素转换酶抑制剂和 β 受体阻滞剂等治疗方案,但这些治疗方案不适用于血压低于 90 mmHg/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 和慢性呼吸系统疾病(反复咳嗽和呼吸困难)的患者^[1]。由于现有药物的局限性,迫切需要开发替代治疗方案以防止心肌梗死后进展为心力衰竭。维拉帕米是一种 L-型钙离子拮抗剂,其对缺血心肌细胞在缺血期间的收缩功能有积极影响,并改善了缺血后的心肌细胞的功能恢复^[2]。已有研究报道,维拉帕米可通过抑制氧化应激对心肌缺血再灌注小鼠发挥保护作用^[3]。相关研究显示,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)通路的激活改善了心肌缺血/再灌注大鼠的心功能^[4]。基于此,本研究拟通过构建急性心肌梗死大鼠模型,探究维拉帕米对急性心肌梗死大鼠的影响及机制。

1 材料与方法

1.1 材料

108 只雄性 SD 大鼠,体质量 200~210 g,6 月龄,购于广东省医学实验动物中心;生产许可证号 SCXK(粤)2022-0002。本研究中的动物护理程序及使用程序经自贡市精神卫生中心动物研究伦理委员会批准(审批号 2022-10018)。

维拉帕米(质量分数 98%,批号 52-53-9,哈药集团三精制药四厂有限公司);阿司匹林肠溶片(规格 25 mg,批号 14202005051,江苏平光制药有限责任公司);AMPK 抑制剂(Compound C,质量分数 99.91%,批号 HY-13418A,美国 MCE 公司);2,3,5-三苯基氯化四氮唑(TTC)染色液(批号 YM-S2211,上海远慕生物公司);TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒(批号 20221119,上海翊圣生物公司);大鼠丙二醛(MDA)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(货号 J23786、J23088、J23016、J23069,武汉吉立德生物公司);兔源一抗 p-AMPK、p-GSK-3 β 、Nrf2、磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)、AMPK、GSK-3 β 及羊抗兔二抗(货号 ab133448、ab68476、ab313825、ab8245、ab32047、ab93926、ab6721,Abcam 公司)。

1.2 方法

1.2.1 模型制备、分组及给药 将大鼠分为假手术组、模型组、维拉帕米组(0.165、0.660 mg/kg)组、阿司匹林组、维拉帕米+Compound C 组,每组 18 只。模型组采用结扎大鼠冠状动脉左前降支的方法构建急性心肌梗死模型^[5];给药组在造模 1 h 后分别 ip 维拉帕米 0.165、0.660 mg/kg^[6]或 ig 25 mg/kg 阿司匹林^[7],维拉帕米+Compound C 组或 ip 0.66 mg/kg 维拉帕米和 10 mg/kg Compound C^[8]。给药频次为 1 次/d,共持续 7 d。

1.2.2 心功能指标的检测 利用小动物超声成像系统分析大鼠心功能指标左室短轴缩短率(LVFS)以及左室射血分数(LVEF)的变化。

1.2.3 标本的收集 心功能指标检测后,2%戊巴比妥钠麻醉并处死大鼠,每组随机选取 6 只大鼠,取大鼠的完整心脏用于 TTC 染色;再从各组剩余的 12 只大鼠中随机选取 6 只大鼠,取大鼠的心肌组织(梗死边缘区)固定于 4%多聚甲醛中用于 HE 和 TUNEL 染色;最后取各组剩余的 6 只大鼠的心肌组织(梗死边缘区)冻存于-80℃中用于 MDA、cTnI 水平、CK-MB、SOD 活性检测和 Western blotting 检测。

1.2.4 TTC 检测心肌梗死率 将冲洗后的大鼠完整心脏在-20℃下冷冻 30 min 后切成 2 mm 厚的切片。在 37℃下将切片与 TTC 染色液一起孵育 15 min,4%多聚甲醛固定 24 h,对切片进行拍照成像。并利用 ImageJ 软件评估心肌梗死面积。

心肌梗死率=白色梗死面积/总面积

1.2.5 HE 检测心肌组织病理变化 将固定于 4%多聚甲醛中的心肌组织样品经脱水、包埋并切片后,用 HE 染色,最后观察心肌组织病理变化。

1.2.6 心肌组织中 MDA、cTnI 水平及 CK-MB、SOD 活性检测 按试剂盒说明书步骤检测心肌组织匀浆 MDA、cTnI 水平以及 CK-MB、SOD 活性。

1.2.7 TUNEL 检测心肌细胞凋亡 组织中加入 50 μ L TUNEL 溶液进行切片染色,再加入 DAPI 进行核染色,TUNEL 染色阳性细胞即为凋亡细胞,凋亡率以 TUNEL 染色阳性细胞数/总细胞数表示。

1.2.8 Western blotting 检测心肌组织中 p-AMPK、p-GSK-3 β 、Nrf2 蛋白表达 从加入 RIPA 裂解液的梗死边缘区心肌组织匀浆中收集总蛋白,取 30 μ g

蛋白进行电泳、转膜、封闭膜处理后,并在 4℃下与一抗 p-AMPK (1:5 000)、p-GSK-3 β (1:5 000)、GAPDH (1:5 000)、Nrf2 (1:4 000)、AMPK (1:3 000)、GSK-3 β (1:3 000) 孵育过夜,再与二抗 (1:6 000) 孵育 90 min。加入 ECL 试剂显影,Image J 软件评估蛋白吸光度值。

1.3 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, GraphPad Prism 9.0 软件用于统计分析。单因素方差分析多组的差异,进一步两两之间比较行 SNK- q 检验。

2 结果

2.1 维拉帕米对急性心肌梗死大鼠心功能的影响

与假手术组相比,模型组 LVFS 和 LVEF 显著降低 ($P < 0.05$);与模型组相比,维拉帕米各剂量组 LVFS 和 LVEF 显著升高 ($P < 0.05$);与维拉帕米 0.660 mg/kg 组相比,维拉帕米+Compound C 组 LVFS 和 LVEF 显著降低 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠心功能指标 LVFS、LVEF 变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 18$)

Table 1 Comparison on changes of LVFS and LVEF in cardiac function indexes of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 18$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LVFS	LVEF
假手术	—	47.59±2.40	75.58±3.69
模型	—	25.69±1.06*	42.78±2.01*
维拉帕米	0.165	30.67±1.29 [#]	49.93±2.12 [#]
	0.660	37.65±1.46 [#]	62.18±2.95 [#]
阿司匹林	25	36.96±1.27 [#]	61.83±2.86 [#]
维拉帕米+	0.660+25	31.12±1.22 ^{&}	51.58±2.33 ^{&}
Compound C			

与假手术组比较: * $P < 0.05$;与模型组比较: [#] $P < 0.05$;与维拉帕米组 0.660 mg·kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs sham-operation group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs verapamil 0.660 mg·kg⁻¹ group.

2.2 维拉帕米对急性心肌梗死大鼠心肌梗死率的影响

与假手术组相比,模型组心肌梗死率显著升高 ($P < 0.05$);与模型组相比,维拉帕米各剂量组心肌梗死率显著降低 ($P < 0.05$);与维拉帕米 0.660 mg/kg 组相比,维拉帕米+Compound C 组的心肌梗死率显著升高 ($P < 0.05$),见图 1、2。

2.3 维拉帕米对急性心肌梗死大鼠心肌组织病理损伤的影响

假手术组心肌细胞完整、排列规则。模型组心

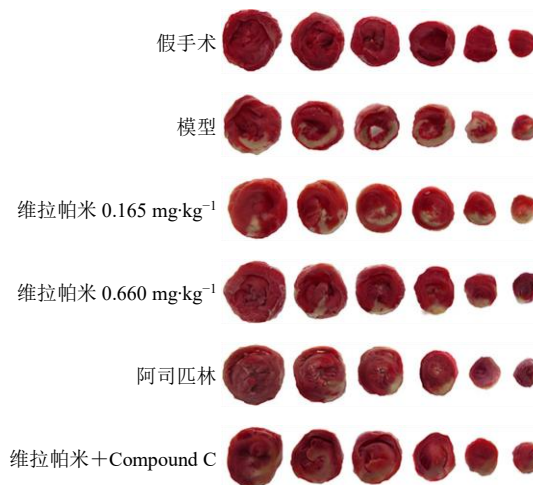
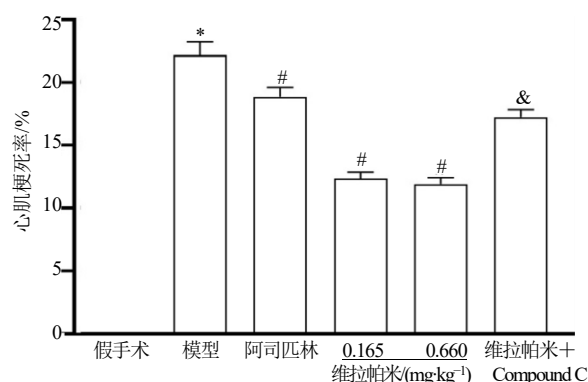


图 1 大鼠心肌组织的 TTC 染色结果

Fig. 1 TTC staining results of rat myocardial tissue



与假手术组比较: * $P < 0.05$;与模型组比较: [#] $P < 0.05$;与维拉帕米组 0.660 mg·kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs sham-operation group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs verapamil 0.660 mg·kg⁻¹ group.

图 2 心肌梗死率比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 2 Comparison on myocardial infarction area percentage ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

肌细胞紊乱,部分破裂,且有心肌细胞坏死和间质水肿的证据;与模型组相比,维拉帕米各剂量组心肌细胞紊乱程度有所改善,心肌细胞坏死和间质水肿的现象有所缓解;与维拉帕米 0.660 mg/kg 组相比,维拉帕米+Compound C 组心肌细胞紊乱程度严重,心肌细胞坏死和间质水肿的现象更明显,见图 3。

2.4 维拉帕米对急性心肌梗死大鼠心肌组织中 MDA、cTnI 水平及 CK-MB、SOD 活性的影响

与假手术组对比,模型组 MDA、cTnI 水平及 CK-MB 活性显著上调,SOD 活性下调 ($P < 0.05$);与模型组对比,维拉帕米各剂量组 MDA、cTnI 水

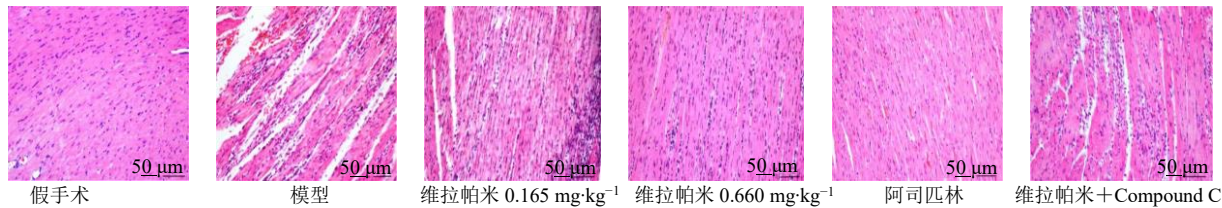


图 3 大鼠心肌组织的 HE 染色 (×200)

Fig. 3 HE staining of rat myocardial tissue (×200)

平及 CK-MB 活性显著下调, SOD 活性上调 ($P<0.05$); 与维拉帕米 0.660 mg/kg 组对比, 维拉帕米+Compound C 组 MDA、cTnI 水平及 CK-MB 活性显著上调, SOD 活性下调 ($P<0.05$), 见表 2。

2.5 维拉帕米对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响

与假手术组相比, 模型组心肌细胞凋亡率显著

升高 ($P<0.05$); 与模型组相比, 维拉帕米各剂量组心肌细胞凋亡率显著降低 ($P<0.05$); 与维拉帕米 0.660 mg/kg 组相比, 维拉帕米+Compound C 组心肌细胞凋亡率显著升高 ($P<0.05$), 见图 4、表 3。

2.6 维拉帕米对急性心肌梗死大鼠心肌组织中 p-AMPK、p-GSK-3β、Nrf2 蛋白表达的影响

与假手术组相比, 模型组心肌组织中 p-AMPK、

表 2 各组大鼠心肌组织中 MDA、cTnI 水平及 CK-MB、SOD 活性比较 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Comparison of MDA and cTnI levels, CK-MB and SOD activities in myocardial tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	MDA/(nmol·mg ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	CK-MB/(U·mg ⁻¹)	cTnI/(pg·mg ⁻¹)
假手术	—	2.33±0.10	63.34±2.83	0.31±0.02	35.54±1.67
模型	—	7.61±0.27*	31.17±1.25*	2.85±0.13*	123.35±5.77*
维拉帕米	0.165	5.86±0.26 [#]	43.38±2.04 [#]	2.16±0.19 [#]	101.22±4.35 [#]
	0.660	3.60±0.21 [#]	53.52±2.67 [#]	0.83±0.07 [#]	61.18±2.77 [#]
阿司匹林	25	3.62±0.23 [#]	53.78±2.83 [#]	0.81±0.06 [#]	63.75±2.80 [#]
维拉帕米+Compound C	0.660+25	4.79±0.18 ^{&}	45.56±2.07 ^{&}	1.53±0.12 ^{&}	92.26±2.83 ^{&}

与假手术组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$; 与维拉帕米组 0.660 mg·kg⁻¹ 组比较: [&] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs sham-operation group; [#] $P<0.05$ vs model group; [&] $P<0.05$ vs verapamil 0.660 mg·kg⁻¹ group.

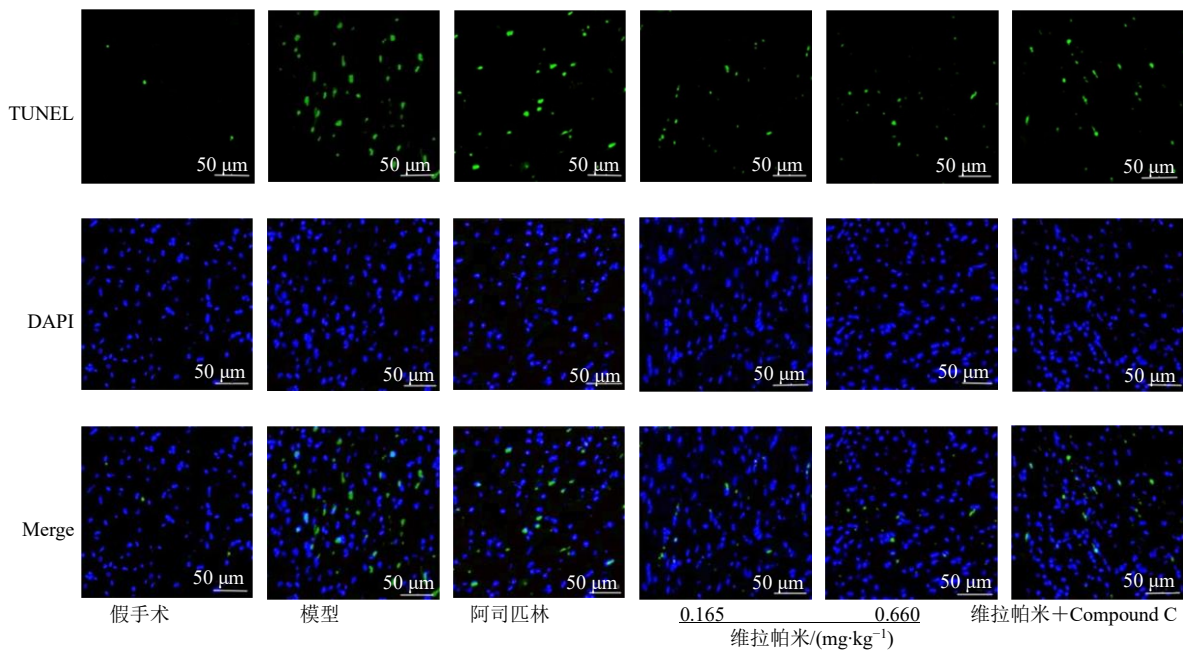


图 4 大鼠心肌组织的 TUNEL 染色 (×200)

Fig. 4 TUNEL staining of rat myocardial tissue (×200)

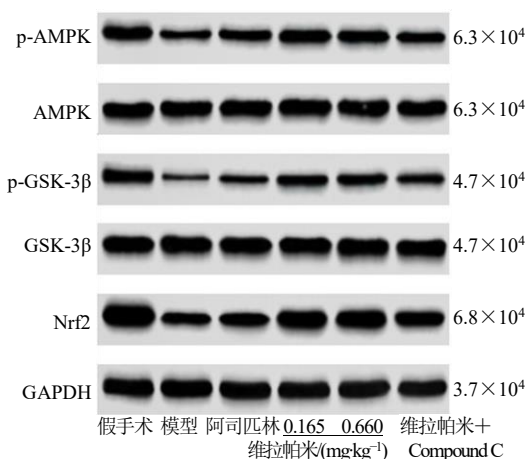
表 3 各组大鼠心肌组织中心肌细胞凋亡率变化比较
($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 3 Comparison of myocardial apoptosis rate in myocardial tissue of rats in all groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	细胞凋亡率/%
假手术	0.165	2.26 ± 0.13
模型	0.660	21.15 ± 1.04*
维拉帕米	25	17.34 ± 0.81 [#]
	0.660 + 25	10.06 ± 0.45 [#]
阿司匹林	0.165	10.12 ± 0.43 [#]
维拉帕米 + Compound C	0.660	15.51 ± 0.50 ^{&}

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与维拉帕米组 0.660 mg·kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs sham-operation group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs verapamil 0.660 mg·kg⁻¹ group.



与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与维拉帕米组 0.660 mg·kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs sham-operation group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs verapamil 0.660 mg·kg⁻¹ group.

图 5 大鼠心肌组织中 p-AMPK、p-GSK-3β、Nrf2 蛋白表达的 Western blotting 检测结果及蛋白表达量变化统计结果
($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 5 Western blot results of p-AMPK, p-GSK-3β and Nrf2 protein expression in rat myocardial tissue and statistical results of protein expression changes ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

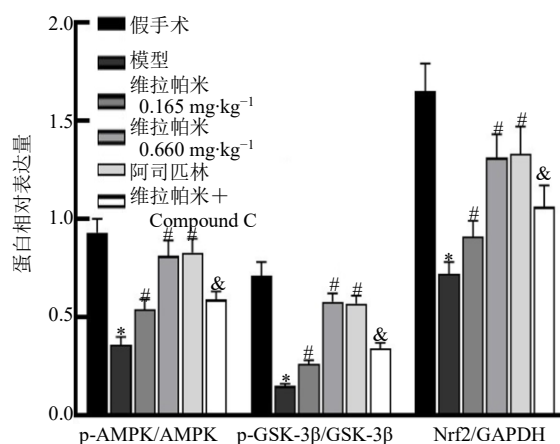
研究发现,与假手术组相比,急性心肌梗死组 LVFS 和 LVEF 显著降低,心肌梗死面积百分数升高,心肌组织病理损伤严重以及心肌组织中 CK-MB 活性、cTnI 水平升高,表明急性心肌梗死模型构建成功。大量研究表明氧化应激是急性心肌梗死发病机制的关键因素,而缺血性损伤主要由心肌细胞凋亡诱导^[11]。本研究证明了氧化应激及心肌细胞凋亡参与了急性心肌梗死大鼠心肌损伤过程。提示抑制氧化应激及心肌细胞凋亡可能成为改善急性心肌梗死大鼠心肌损伤的有效途径之一。

维拉帕米是一种常用于治疗高血压、心肌缺血

p-GSK-3β、Nrf2 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$); 与模型组相比,维拉帕米各剂量组心肌组织中 p-AMPK、p-GSK-3β、Nrf2 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$); 与维拉帕米 0.660 mg/kg 组相比,维拉帕米 + Compound C 组心肌组织中 p-AMPK、p-GSK-3β、Nrf2 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$),见图 5。

3 讨论

心血管疾病,特别是急性心肌梗死介导的死亡率或发病率一直备受关注,并以惊人的速度增加。梗死面积是急性心肌梗死长期预后的主要决定因素。此外,cTnI 作为心肌肌钙蛋白调节复合物的一个组成部分,参与心肌收缩,对急性心肌梗死具有高度敏感性和特异性^[9];有研究报道 CK-MB 活性和 cTnI 浓度升高反映了心肌损伤的程度高^[10]。本



和心律失常的 L 型 Ca²⁺通道阻滞剂。据报道,在经皮冠脉介入治疗的患者冠脉内注射高剂量维拉帕米,可减少患者术后心肌损伤,并改善心功能^[12];维拉帕米能够改善脓毒症心肌病患者心功能^[13]。本研究证实了维拉帕米可抑制急性心肌梗死大鼠氧化应激及心肌细胞凋亡,且呈剂量相关性,证实了维拉帕米可能成为改善急性心肌梗死过程中心肌损伤的有效药物之一。

AMPK/GSK-3β/Nrf2 通路的阻断在调节心肌细胞氧化损伤、炎症等过程中发挥重要作用。据报道,激活 AMPK/GSK-3β/Nrf2 通路可减轻糖尿病小鼠缺

血/再灌注诱导的心肌损伤^[14]。本研究中维拉帕米各剂量组均可上调急性心肌梗死大鼠心肌组织中 p-AMPK、p-GSK-3 β 、Nrf2 蛋白,推测维拉帕米改善急性心肌梗死大鼠心肌损伤的机制可能与激活 AMPK/GSK-3 β /Nrf2 通路有关。本实验结果显示,Compound C 减轻了高剂量维拉帕米对急性心肌梗死大鼠的保护作用,证实了推测是与实际相符合的。

综上所述,维拉帕米改善急性心肌梗死大鼠心肌损伤的机制可能与激活 AMPK/GSK-3 β /Nrf2 通路有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mi X L, Zhang Z J, Cheng J F, *et al.* Cardioprotective effects of schisantherin A against isoproterenol-induced acute myocardial infarction through amelioration of oxidative stress and inflammation via modulation of PI3K-AKT/Nrf2/ARE and TLR4/MAPK/NF- κ B pathways in rats [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23: 277-290.
- [2] Yui H, Imaizumi U, Beppu H, *et al.* Comparative effects of verapamil, nicardipine, and nitroglycerin on myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Anesthesiol Res Pract*, 2011, 2011: 521084.
- [3] Bao M, Huang W Y, Zhao Y, *et al.* Verapamil alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by attenuating oxidative stress via activation of SIRT1 [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 822640.
- [4] Wang Z R, Yao M R, Jiang L Y, *et al.* Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced ferroptosis via AMPK/GSK-3 β /Nrf2 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113572.
- [5] 吕茂琳, 王存吉, 热洋尼沙·卡的, 等. Asp 基因对急性心肌梗死小鼠心功能及 Erk1/2 表达的影响 [J]. *基础医学与临床*, 2023, 43(6): 931-935.
- [6] 鲍咪. 维拉帕米通过调控 SIRT1 信号通路抑制氧化应激减轻心肌缺血再灌注损伤的研究 [D]. 汕头: 汕头大学, 2022.
- [7] 安晏, 李雨松, 颜晓静. 黄精多糖对急性心肌梗死模型大鼠心肌损伤的改善作用 [J]. *中国药房*, 2021, 32(13): 1572-1577.
- [8] 张哲, 王杏, 杨林泉, 等. 利拉鲁肽通过调控 AMPK/mTOR 自噬信号减轻糖尿病大鼠心肌炎症和氧化应激损伤 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(9): 1308-1314.
- [9] Li F, Wang S H, Wang L, *et al.* The effects of ticagrelor combined with tirofiban on coagulation function, serum myocardial injury markers, and inflammatory factor levels in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 4217270.
- [10] Sultan F, Kaur R, Tarfain N U, *et al.* Protective effect of rosuvastatin pretreatment against acute myocardial injury by regulating Nrf2, Bcl-2/Bax, iNOS, and TNF- α expressions affecting oxidative/nitrosative stress and inflammation [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 9603271211066065.
- [11] Sun Y H, Wang M, Tan X, *et al.* Identification of oxidative stress-related biomarkers in acute myocardial infarction [J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 4805-4818.
- [12] 程守全. 经皮冠脉介入治疗(PCI)的患者冠脉内注射不同剂量维拉帕米对术后心肌损伤及心功能的影响 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(A3): 163.
- [13] 黄平, 杜治祥, 武书果, 等. 维拉帕米对脓毒症心肌病的疗效 [J]. *吉林医学*, 2023, 44(7): 1866-1869.
- [14] Duan J L, Guan Y, Mu F, *et al.* Protective effect of butin against ischemia/reperfusion-induced myocardial injury in diabetic mice: Involvement of the AMPK/GSK-3 β /Nrf2 signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41491.

[责任编辑 高源]