

• 基础研究 •

红景天苷对心肌梗死小鼠心脏功能的保护作用

刘佳 武澎 陈彭生

【摘要】 目的:探讨红景天苷 (SAL) 对心肌梗死小鼠死亡率、心功能和心肌重构的影响。**方法:**小鼠随机分成假手术 (Sham) 组、心肌梗死未治疗 (MI) 组和 SAL 组, 每组小鼠 20 只, 通过结扎小鼠冠状动脉前降支建立小鼠心肌梗死模型, 建模后 SAL 组给予 SAL 灌胃, MI 组和 Sham 组给予生理盐水灌胃, 21 天后检测各组小鼠的死亡率、心脏功能、心肌纤维化程度和梗死面积及炎症因子表达水平等指标。**结果:**Sham 组、SAL 组和 MI 组的存活率分别为 100%、80% 和 50% ($P<0.05$)。与 MI 组相比, SAL 组的心脏质量与体质量比值、肺质量与体质量比值、左室舒张末期内径和左室收缩末期内径明显降低, 左室射血分数和左室短轴收缩率明显升高, 梗死面积和瘢痕厚度明显减小, 肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、转化生长因子 (TGF)- $\beta 1$ 、白细胞介素 (IL)- 1β 、凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 等表达水平显著降低, Bcl-2、血管内皮生长因子 (VEGF)、磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt)、磷酸化内皮一氧化氮合酶 (p-eNOS) 的表达水平显著升高 (P 均 <0.05)。**结论:**SAL 能够减轻小鼠心肌梗死后的死亡率, 改善心功能, 降低心肌纤维化, 促进血管新生, 减小梗死面积并改善心肌重构。

【关键词】 红景天苷; 心肌梗死; 心肌重构

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.04.010

Protective effect of salidroside on cardiac function in mice with myocardial infarction LIU Jia¹, WU Peng², CHEN Pengsheng³. 1 Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009; 2 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; 3 Department of Cardiology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China

【Abstract】 Objective: To investigate whether salidroside (SAL) therapy could reduce mortality, improve cardiac function and alleviate myocardial remodeling in mice with myocardial infarction. **Methods:** The mice were divided into Sham group, SAL group and myocardial infarction (MI) group. The mouse model of MI was established by ligating anterior descending branch of the coronary artery. Then mice in SAL group were treated with SAL intragastric administration and mice in Sham and MI group were treated with saline. After 21 days, the mortality, heart function, degree of myocardial fibrosis, infarct size and expression of inflammatory factor in each group was determined. **Results:** The survival rate was 100%, 80% and 50% in Sham, SAL and MI group, respectively ($P<0.05$). Compared with MI group, mice in SAL group had improved heart function, degree of fibrosis, infarct size, apoptosis index and angiogenesis. In addition, the expression levels of tumor necrosis factor- α , transforming growth factor- $\beta 1$, interleukin- 1β and apoptosis signal-regulated kinase 1 were decreased ($P<0.05$), whereas the expression levels of BCL-2, vascular endothelial growth factor, p-Akt and p-eNOS were increased in SAL group ($P<0.05$). **Conclusion:** This study suggests that salidroside could reduce mortality, myocardial fibrosis, infarct size and improve myocardial function and remodeling after myocardial infarction in mice.

【Key words】 Salidroside; Myocardial infarction; Myocardial remodeling

基金项目: 国家自然科学基金 (82000335); 徐州市科技项目 (KC17125)

作者单位: 221009 徐州市中心医院检验科 (刘佳); 210029 南京医科大学第一附属医院心内科 (武澎);

221009 徐州市中心医院心内科 (陈彭生)

通信作者: 陈彭生, E-mail: wsljxme@163.com

急性心肌梗死 (AMI) 死亡率高, 心肌重构是 AMI 后慢性心力衰竭 (心衰) 的重要原因, 可导致心室壁变薄、左室舒张和收缩功能障碍^[1]。血管紧张素转换酶抑制剂和 β 受体阻滞剂等常用药物仅部分减缓心衰进程^[2], 仍需寻找和开发新的药物。研究表明, AMI 后心肌细胞凋亡坏死, 炎症细胞浸润, 炎症因子释放, 在心肌重构中发挥重要作用^[3-4]。激活磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路和内皮一氧化氮合酶 (eNOS), 能够促进缺血损伤的修复, 促进血管新生和侧支循环的形成, 改善梗死后的心肌重构^[5-6]。

红景天是我国传统的中药药材, 红景天苷 (p-羟基苯乙酯-d-糖苷, SAL) 是红景天的活性成分, 具有抗炎、抗疲劳、抗缺氧等作用^[7-8]。研究显示, SAL 还能够减轻心肌缺血再灌注损伤, 防止动脉粥样硬化斑块形成^[9-12]。本研究通过建立小鼠心肌梗死模型, 探讨 SAL 对心肌梗死后心肌重构的作用及潜在机制。

1 材料与方法

1.1 小鼠心肌梗死模型建立与实验分组

60 只 C57BL/6J 雄性小鼠 (20~25 g) 饲养于清洁级环境中。研究遵循《实验动物护理和使用指南》, 并经徐州医科大学实验动物伦理委员会批准。戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 腹腔注射麻醉小鼠, 监测心电图、心率和呼吸频率。行气管插管及机械通气, 通过左胸切开术暴露心脏。使用 8-0 聚丙烯缝合线在小鼠左心耳下缘 2~3 mm 处结扎冠状动脉前降支, 心电图 ST 段抬高和局部心肌变为灰白色则提示造模成功。缝合胸腔, 使用吗啡 (2 mg/kg, 皮下注射) 缓解疼痛。

将结扎前降支的小鼠随机分为 2 组: 心肌梗死未治疗 (MI) 组和 SAL 组。假手术 (Sham) 组小鼠采用相同的手术进程, 但不结扎前降支。建模后 SAL 组使用 200 mg/(kg·d) SAL 灌胃 21 d, Sham 组和 MI 组小鼠使用生理盐水灌胃 21 d。每组小鼠 20 只。SAL 购自南通飞宇生物科技有限公司。

1.2 超声心动图检测

小鼠用 1%~2% 异氟醚蒸汽麻醉, 经胸超声心动图采用 Vevo2100 成像系统 (VisualSonics 公司, 加拿大) 和 30 MHz 中央频率扫描头测量左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室收缩末期内径 (LVESD)、左室射血分数 (LVEF) 和左室短缩率 (LVFS)。

1.3 心脏质量与体质量比值和肺质量与体质量比值的测定

术后 21 d 对小鼠称重并记录。处死小鼠进行取材, 先用生理盐水进行肺脏灌洗, 再用生理盐水进行心脏灌洗, 分别取下肺脏和心脏, 吸干残留生理盐水, 进行称重并记录, 计算得到心脏质量与体质量比值 (HW/BW) 和肺质量与体质量比值 (LW/BW)。

1.4 心肌梗死面积检测

术后 21 d 将 1 mL Evans 蓝染液 (0.1 g/mL, BioSharp 公司, 中国) 注射到小鼠腹主动脉, 迅速取出心脏, -20 °C 放置 30 min, 再将心脏横切成 4~5 片。切片在柠檬酸缓冲液 (PBS, pH=7.4) 中 37 °C 孵育 30 min, 加入 1% 三苯基四唑氯化铵 (TTC), 在 4% 多聚甲醛中过夜。心肌梗死区呈淡白色, 非梗死区呈红色。梗死面积百分比通过 ImageJ 软件计算。

1.5 组织病理学检测

术后 21 d 处死小鼠, 取出心脏, 于 10% 的甲醛中放置过夜后石蜡包埋。苏木精-伊红 (HE) 染色评估心肌组织形态学改变, Masson 染色法观察心肌瘢痕厚度及纤维化程度。

1.6 免疫组织化学染色

石蜡包埋的切片经二甲苯脱蜡和乙醇复水, 0.3% 甲醇/H₂O₂ 孵育, 加 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、CD31 一抗 (1 : 200, Cell Signaling Technology 公司, 美国) 4 °C 孵育过夜, 二抗室温孵育 2 h, DAB 显色后, 显微镜下观察并拍照, 通过 Image-Pro 软件计算 α -SMA、CD31 的表达水平。

1.7 免疫荧光染色

使用原位末端转移酶标记 (TUNEL) 试剂盒 (Biouniquer 公司, 中国) 测定凋亡细胞的数量。采用 DAPI (1 μ g/ml, Sigma 公司, 美国) 染核, 异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记 TUNEL 阳性细胞, 荧光显微镜下成像, 使用 Image-Pro 软件进行计数。凋亡指数=凋亡细胞数/1 000 个细胞 \times 100%。

1.8 Western blot检测

分离小鼠左心室, 提取蛋白后使用 BCA 法测定蛋白浓度。利用 6%~12% 的十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离 20 μ g 蛋白, 转移到硝化纤维素膜上, 5% 脱脂乳 25 °C 封闭 1 h, 加入抗 eNOS、Akt、p-Akt-thr308、p-Akt-ser473、凋亡信号调节激酶 1 (ASK1)、GAPDH 抗体 (1 : 1 000), 抗 p-eNOS 抗体 (1 : 200), 抗 Bcl-2、Bax

抗体 (1 : 800) 4 ℃ 孵育过夜, 二抗 (1 : 500) 室温孵育 2 h, ECL 试剂盒显色, Bio-Rad 曝光机曝光, ImageJ 软件计算条带灰度值。

1.9 酶联免疫吸附试验

将 20 mg 心肌组织进行 2 次冻融, 离心取上清, 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 试剂盒 (Bio-Swamp 公司, 中国) 检测转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达水平。

1.10 统计学分析

采用 SPSS 22.0 和 GraphPad Prism 5 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示, 2 组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 采用 Kaplan-Meier 曲线和 Log-rank 检验进行生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SAL降低心肌梗死后的死亡率并改善心功能

3 组小鼠术后 3 周的生存情况分析显示, Sham 组无死亡, SAL 组小鼠生存率为 80%, MI 组生存率为 50%。Kaplan-Meier 曲线生存分析显示, 使用 SAL 治疗后, 心肌梗死小鼠的死亡率明显降低 ($P < 0.05$)。

3 组小鼠术前超声心动图指标差异无统计学意义。术后 3 周时, 与 Sham 组相比, MI 组出现明显的心室扩张及收缩功能障碍, 表现为 LVEDD 和 LVESD 升高, LVEF 和 LVFS 降低 (P 均 < 0.05)。与 MI 组相比, SAL 组左室功能各项指标明显改善 (P 均 < 0.05)。同时, SAL 组 HW/BW 和 LW/BW 明显低于 MI 组 (P 均 < 0.05), 见表 1。

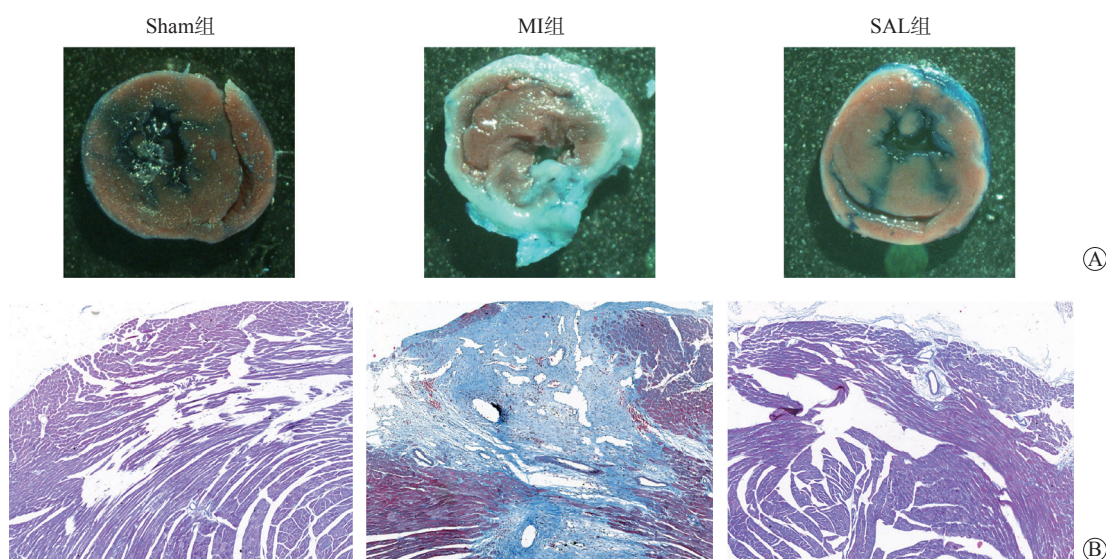
表1 3组心脏结构和功能指标比较

组别	LVEDD/mm	LVESD/mm	LVEF/%	LVFS/%	HW/BW/mg \cdot g ⁻¹	LW/BW/mg \cdot g ⁻¹
Sham组	3.58 \pm 0.09	2.31 \pm 0.13	67.44 \pm 2.39	37.12 \pm 1.94	5.15 \pm 0.23	6.07 \pm 0.24
MI组	4.37 \pm 0.17 ⁽¹⁾	3.56 \pm 0.54 ⁽¹⁾	38.19 \pm 2.20 ⁽¹⁾	18.4 \pm 3.73 ⁽¹⁾	7.01 \pm 0.39 ⁽¹⁾	7.94 \pm 0.44 ⁽¹⁾
SAL组	3.93 \pm 0.11 ⁽²⁾	2.86 \pm 0.11 ⁽²⁾	49.52 \pm 4.03 ⁽²⁾	23.73 \pm 1.63 ⁽²⁾	5.91 \pm 0.33 ⁽²⁾	6.73 \pm 0.32 ⁽²⁾

注: 与Sham组比较, ⁽¹⁾ $P < 0.05$; 与MI组比较, ⁽²⁾ $P < 0.05$

2.2 SAL减少心肌梗死后面积, 减轻纤维化与 MI 组相比, SAL 组小鼠的梗死面积显著

减小 ($P < 0.05$), SAL 组心肌纤维化程度和瘢痕厚度均显著降低 ($P < 0.05$)。见图 1、表 2。



注: A示3组小鼠心脏横切面TTC和Evans蓝染色结果; B示3组小鼠心脏病理切片Masson染色结果

图1 SAL对小鼠心肌梗死后梗死面积和纤维化的影响

表2 3组小鼠心肌梗死面积和瘢痕厚度比较

组别	梗死面积/%	瘢痕厚度/mm
Sham组	4.23±1.76	0.13±0.06
MI组	41.40±6.13 ⁽¹⁾	1.02±0.32 ⁽¹⁾
SAL组	18.13±6.13 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.42±0.24 ⁽¹⁾⁽²⁾

注：与Sham组比较，⁽¹⁾ $P<0.05$ ；与MI组比较，⁽²⁾ $P<0.05$

2.3 SAL降低炎症因子的表达

与 Sham 组相比，MI 组、SAL 组炎症因子 TNF- α 、TGF- β 1 和 IL-1 β 的水平均明显升高。SAL 治疗后，与 MI 组相比，SAL 组 TNF- α 、TGF- β 1 和 IL-1 β 的表达水平显著降低 (P 均 <0.05)，见表 3。

表3 3组小鼠心肌组织炎症因子表达水平比较/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

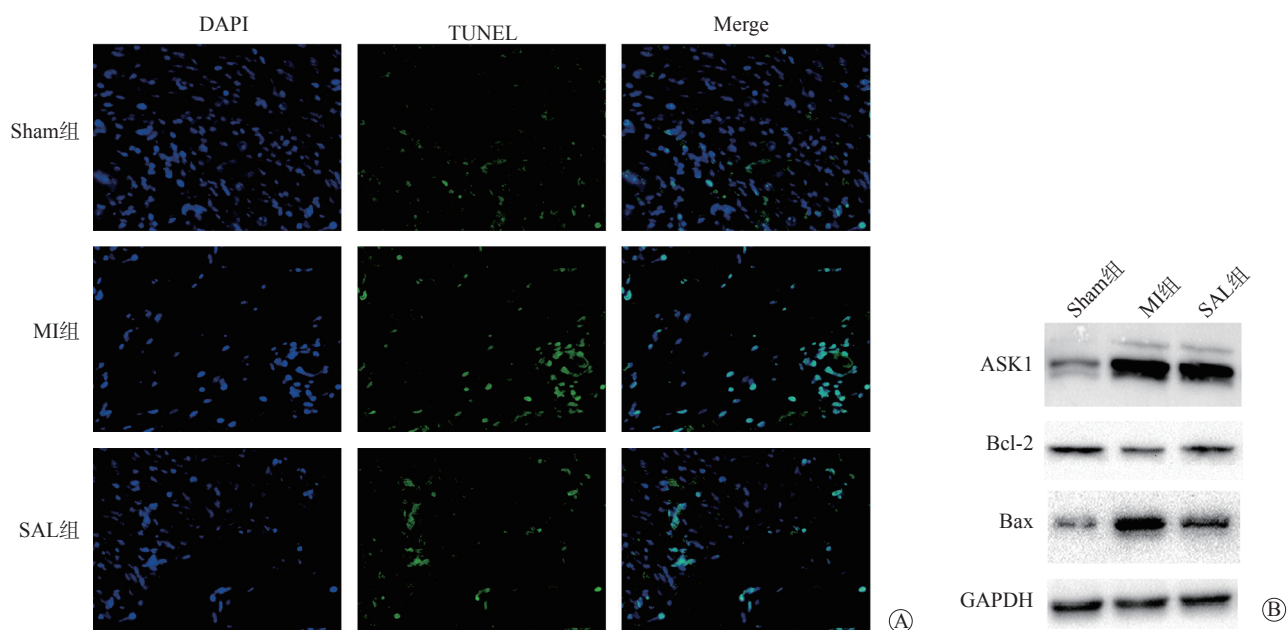
组别	TGF- β	TNF- α	IL-1 β
Sham组	23.96±9.03	17.33±3.77	2.26±0.65
MI组	104.5±13.01 ⁽¹⁾	59.46±7.69 ⁽¹⁾	8.79±1.28 ⁽¹⁾
SAL组	57.15±14.82 ⁽¹⁾⁽²⁾	35.61±6.58 ⁽¹⁾⁽²⁾	4.94±1.00 ⁽¹⁾⁽²⁾

注：与Sham组比较，⁽¹⁾ $P<0.05$ ；与MI组比较，⁽²⁾ $P<0.05$

2.4 SAL改善心肌梗死后心肌细胞凋亡

MI 组小鼠缺血心肌组织凋亡指数显著高于 Sham 组；与 MI 组相比，SAL 组小鼠凋亡指数显著降低 ($P<0.05$)。对凋亡相关蛋白表达的检测示，

与 MI 组相比，SAL 组 Bcl-2 的表达水平显著升高 ($P<0.05$)，SAL 组 Bax 和 ASK1 的表达水平均显著降低 (P 均 <0.05)，见图 2、表 4。



注：A为3组小鼠心肌梗死后21 d的免疫荧光染色结果，TUNEL阳性细胞为绿色，DAPI阳性细胞为蓝色，TUNEL和DAPI同时阳性的细胞为凋亡的心肌细胞；B为Western blot检测3组小鼠心脏组织Bcl-2、Bax、ASK1的蛋白表达情况

图2 SAL对小鼠心肌梗死后心肌细胞凋亡的影响

表4 3组小鼠TUNEL阳性细胞比例及心肌凋亡相关蛋白的表达水平比较

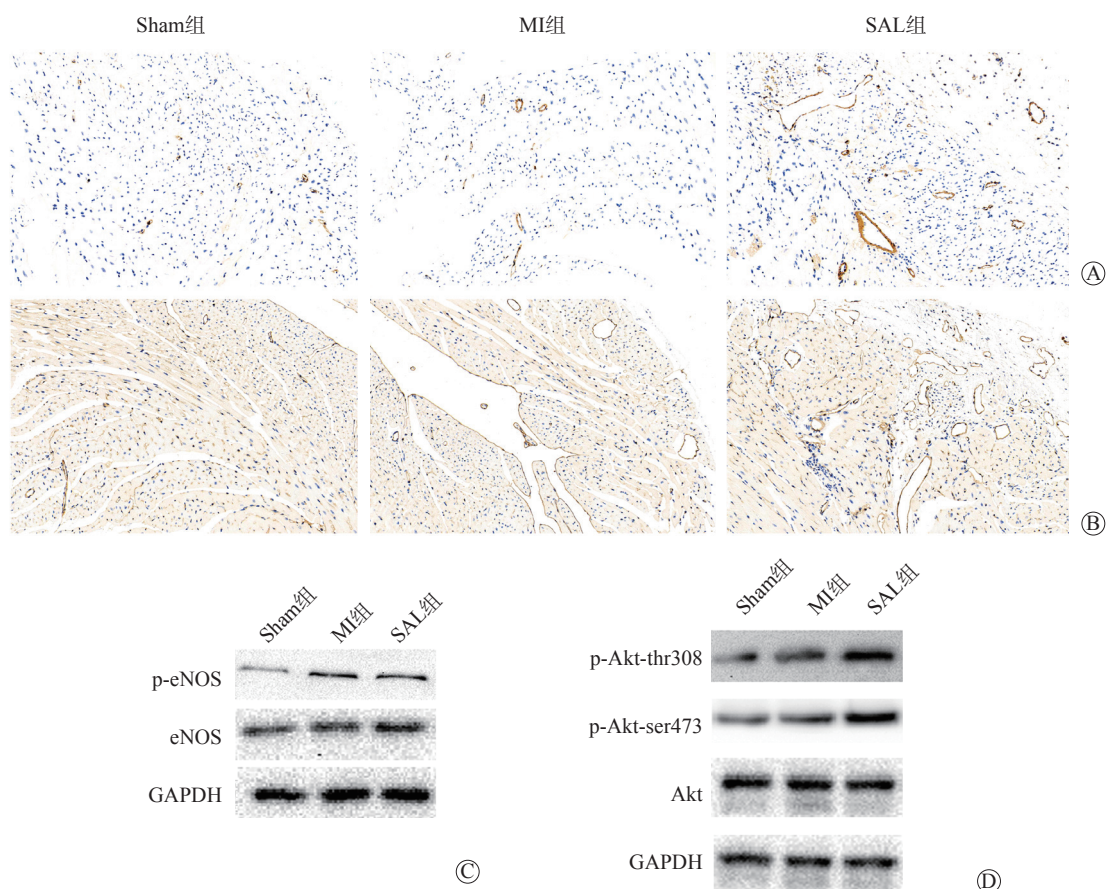
组别	TUNEL阳性细胞/%	Bcl-2	Bax	ASK1
Sham组	4.05±2.62	0.75±0.20	0.36±0.28	0.59±0.28
MI组	38.38±5.67 ⁽¹⁾	0.33±0.12 ⁽¹⁾	1.70±0.57 ⁽¹⁾	2.89±0.77 ⁽¹⁾
SAL组	23.07±6.56 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.82±0.31 ⁽²⁾	0.89±0.15 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.42±0.47 ⁽²⁾

注：与Sham组比较，⁽¹⁾ $P<0.05$ ；与MI组比较，⁽²⁾ $P<0.05$

2.5 SAL促进心肌梗死后血管生成

与 MI 组相比, SAL 组梗死边缘区 α -SMA 和 CD31 的表达水平明显升高 (P 均 <0.05)。Western blot 检测显示, 3 组小鼠心肌组织总 Akt 和 eNOS 的蛋白表达水平的差异无统计学意义。与 MI 组相

比, SAL 组 p-Akt (thr308 和 ser473) 和 p-eNOS 的蛋白表达水平均显著升高 (P 均 <0.05)。ELISA 法检测示 SAL 组 VEGF 的表达水平明显高于 MI 组 ($P<0.05$), 见图 3、表 5。



注: A为小鼠心脏组织 α -SMA的免疫组织化学染色结果; B为小鼠心脏组织CD31的免疫组织化学染色结果; C为Western blot检测小鼠心脏组织p-eNOS和总eNOS的蛋白表达情况; D为Western blot检测小鼠心脏组织p-Akt-thr308、p-Akt-ser473、总Akt的蛋白表达情况

图3 SAL对小鼠心肌梗死后血管新生相关蛋白的影响

表5 3组血管新生相关蛋白的表达水平比较

组别	p-eNOS	p-Akt-thr308	p-Akt-ser473	α -SMA/%	CD31/%	VEGF/ng \cdot L ⁻¹
Sham组	0.35 \pm 0.07	0.41 \pm 0.20	0.38 \pm 0.21	1.65 \pm 0.45	1.38 \pm 0.75	13.5 \pm 0.24
MI组	0.56 \pm 0.27	0.48 \pm 0.21	0.69 \pm 0.16	3.52 \pm 2.17	4.66 \pm 2.27	24.29 \pm 10.75
SAL组	1.16 \pm 0.19 ⁽²⁾	1.02 \pm 0.26 ⁽²⁾	1.46 \pm 0.44 ⁽²⁾	14.15 \pm 5.32 ⁽¹⁾⁽²⁾	15.16 \pm 3.60 ⁽¹⁾⁽²⁾	44.45 \pm 17.01 ⁽¹⁾⁽²⁾

注: 与Sham组比较, ⁽¹⁾ $P<0.05$; 与MI组比较, ⁽²⁾ $P<0.05$

3 讨论

本研究显示, SAL 治疗能够显著降低心肌梗死小鼠的死亡率, 改善心功能, 降低心肌纤维化, 减小梗死面积。SAL 能够改善心肌炎症反应、细胞凋亡, 促进血管生成, 从而改善心肌重构。其潜在

机制可能是 SAL 降低了 TNF- α 、TGF- β 1、IL-1 β 、Bax 的表达, 促进了 Bcl-2、VEGF、Akt、eNOS 的表达, 起到减轻缺血损伤, 促进血管新生和心脏修复的作用。这些结果表明, SAL 可能是一种有效的治疗心肌梗死的药物。

研究表明,心肌梗死导致细胞凋亡,引起不可逆转的组织损伤,并促进炎症细胞浸润,释放 TNF- α 、TGF- β 1、IL-1 β 、ASK1 等炎症因子,这些炎症因子在心肌纤维化、心肌细胞凋亡和心肌重构的过程中起着重要作用^[13-14]。此外,心肌成纤维细胞浸润扩大了纤维化区域,导致左室扩张和功能障碍,引起不可逆的心衰^[15]。与既往研究一致,本研究发现在心肌梗死后,炎症因子在心肌组织中的表达明显增加,SAL 治疗可产生显著的抗纤维化和抗炎作用。

细胞凋亡是心肌梗死及心肌重构中的重要环节。研究表明,Bax 是一种促凋亡蛋白,Bcl-2 通过与 Bax 形成异二聚体,抑制其活性,从而抑制细胞凋亡^[16]。在急性心肌梗死中,受损心肌释放的炎症因子如 IL-1 β 和 TNF- α 等通过激活诱导 Bax 的表达,加速心肌重构^[17]。本研究显示,SAL 治疗后心肌梗死边缘区凋亡细胞数量明显减少,心肌组织 Bcl-2 表达升高,Bax 表达降低,表明 SAL 在心肌梗死缺血损伤时具有明显的抗凋亡作用。

VEGF/Akt/eNOS 信号通路的激活与心肌保护作用相关^[18]。VEGF 是血管生成的关键因子,可以激活 PI3K/Akt 信号通路,上调 eNOS 的表达。eNOS 磷酸化后可以激活 eNOS 生成一氧化氮,诱导内皮细胞迁移和血管生成。这一过程与冠状动脉侧支循环的形成有关^[19]。同时,CD31 也参与血管生成的生理和病理过程^[20]。本研究显示,SAL 治疗后,VEGF、p-Akt、p-eNOS、CD31 和 α -SMA 的表达水平均显著升高,提示 SAL 可能通过激活 VEGF/Akt/eNOS 信号通路,参与促进冠状动脉侧支血管生成。

综上所述,本研究证实了 SAL 治疗可以有效降低心肌梗死小鼠的死亡率,改善心功能和心肌重构的进展。SAL 有望成为临床上治疗缺血性心血管疾病的有效药物。本研究尚存在不足之处,SAL 与其他药物如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 β 受体阻滞剂的联合使用是否能产生更好的疗效尚不清楚,具体药效机制还需要进一步研究。

参 考 文 献

[1] Redfors B, Mohebi RZ, Giustino G, et al. Time delay, infarct size, and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2021, 14(2):e009879.

[2] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for

the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Kardiol Pol*, 2018,76(2):229-313.

[3] Pérez L, Muñoz-Durango N, Riedel CA, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition: cytokine-mediated pathways that determine endothelial fibrosis under inflammatory conditions[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 33: 41-54.

[4] Oliveira JB, Soares AASM, Sposito AC. Inflammatory response during myocardial infarction[J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 84:39-79.

[5] Ning W, Li S, Yang W, et al. Blocking exosomal miRNA-153-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorates hypoxia-induced myocardial and microvascular damage by targeting the ANGPT1-mediated VEGF/PI3k/Akt/eNOS pathway[J]. *Cell Signal*, 2021, 77:109812.

[6] Bai J, Wang Q, Qi J, et al. Promoting effect of baicalin on nitric oxide production in CMECs via activating the PI3K-AKT-eNOS pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Phytomedicine*, 2019, 63:153035.

[7] Xu F, Xu J, Xiong X, et al. Salidroside inhibits MAPK, NF- κ B, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress via SIRT1 activation[J]. *Redox Rep*, 2019, 24(1):70-74.

[8] Hu R, Wang MQ, Ni SH, et al. Salidroside ameliorates endothelial inflammation and oxidative stress by regulating the AMPK/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway in AGEs-induced HUVECs[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 867:172797.

[9] Chen L, Liu P, Feng X, et al. Salidroside suppressing LPS-induced myocardial injury by inhibiting ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway in vitro and in vivo[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12):3178-3189.

[10] Gui D, Cui Z, Zhang L, et al. Salidroside attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and apoptosis resistance by upregulating autophagy through the AMPK-mTOR-ULK1 pathway[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1):191.

[11] Li L, Yang Y, Zhang H, et al. Salidroside ameliorated intermittent hypoxia-aggravated endothelial barrier disruption and atherosclerosis via the cAMP/PKA/RhoA signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:723922.

[12] Ni J, Li Y, Xu Y, et al. Salidroside protects against cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling by AKT/HO-1 signaling pathways in a diabetic cardiomyopathy mouse model[J]. *Phytomedicine*, 2021, 82:153406.

[13] Schumacher D, Alampour-Rajabi S, Ponomarev V, et al. Cardiac FGF23: new insights into the role and function of FGF23 after acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2019, 40:47-54.

[14] Xu W, Zhang L, Zhang Y, et al. TRAF1 exacerbates myocardial ischemia reperfusion injury via ASK1-JNK/p38 signaling[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(21):e012575.

- 2022, 71(4):132-138.
 - [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(2):81-89.
 - [8] Callaway E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert[J]. Nature, 2021, 600(7887):21.
 - [9] 孙丹, 杨金燕, 夏婷婷, 等. 新型冠状病毒Omicron变异株的流行病学特征及防控研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(8):1266-1270.
 - [10] Tian D, Sun Y, Xu H, et al. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. J Med Virol, 2022, 94(6):2376-2383.
 - [11] Collie S, Champion J, Moultrie H, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against omicron variant in South Africa[J]. N Engl J Med, 2022, 386(5):494-496.
 - [12] Tenforde MW, Self WH, Adams K, et al. Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity[J]. JAMA, 2021, 326(20):2043-2054.
 - [13] D'Andrea A, Russo V, Manzo G, et al. Association of atrial fibrillation and left atrial volume index with mortality in patients with COVID-19 pneumonia[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(2):e44-e46.
 - [14] Song Y, Gao P, Ran T, et al. High inflammatory burden: a potential cause of myocardial injury in critically ill patients with COVID-19[J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7:128.
 - [15] Qian H, Gao P, Tian R, et al. Myocardial injury on admission as a risk in critically ill COVID-19 patients: a retrospective in-ICU study[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2021, 35(3): 846-853.
 - [16] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020, 181(2):271-280.
 - [17] Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2[J]. Circ Res, 2020, 126(10): 1456-1474.
 - [18] 苏杭, 张霞, 段凤阳, 等. 接种新型冠状病毒灭活疫苗后感染 Delta 变异株的新型冠状病毒肺炎患儿临床特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(7):742-747.

(上接第 234 页)

- [15] Shah DJ, Kim HW, James O, et al. Prevalence of regional myocardial thinning and relationship with myocardial scarring in patients with coronary artery disease[J]. JAMA, 2013, 309(9):909-918.
 - [16] Li HR, Zheng XM, Liu Y, et al. L-carnitine alleviates the myocardial infarction and left ventricular remodeling through Bax/Bcl-2 signal pathway[J]. Cardiovasc Ther, 2022, 2022:9615674.
 - [17] Maleszewska M, Moonen JR, Huijckman N, et al. IL-1 β and TGF β 2 synergistically induce endothelial to mesenchymal transition in an NF κ B-dependent manner[J]. Immunobiology, 2013, 218(4):443-454.
 - [18] He Z, Opland DM, Way KJ, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression and vascularization in the myocardium by insulin receptor and PI3K/Akt pathways in insulin resistance and ischemia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(4):787-793.
 - [19] Yang C, Talukder MA, Varadharaj S, et al. Early ischaemic preconditioning requires Akt- and PKA-mediated activation of eNOS via serine1176 phosphorylation[J]. Cardiovasc Res, 2013, 97(1):33-43.
 - [20] 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.