

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.017

论著·基础

姜酮对急性心肌梗死大鼠心肌的保护作用及机制研究

张帆, 刘江文, 唐艳红, 黄从新

基金项目: 湖北省技术创新专项(重大项目)(2016ACA153)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院心内科/武汉大学心血管病研究所/心血管病湖北省重点实验室

通信作者: 黄从新, E-mail: huangcongxin@vip.163.com

【摘要】 目的 探究姜酮(ZGR)对急性心肌梗死后大鼠心肌的影响。方法 2022年7—9月于武汉大学人民医院心血管病研究所进行实验。将雄性SPF级SD大鼠30只随机数字表法分为Sham组、心肌梗死(MI)组、MI+ZGR组,每组10只。MI+ZGR组、MI组分别以ZGR($6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)及等量生理盐水灌胃处理21d,在药物处理第14天对冠状动脉的左前降支进行结扎造模,Sham组手术步骤相同但不结扎,并给予等量生理盐水灌胃;术后7d行心脏超声检查左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室短轴缩短率(LVFS)、左心室射血分数(LVEF);开胸取心脏组织行HE染色观察心脏病理改变;酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及心肌组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平;蛋白免疫印迹技术检测心脏组织中核转录因子红系2相关因子(Nrf2)、血红素氧合酶1(HO-1)、核因子 κ B(NF- κ B)的表达水平。结果 心脏超声检查显示,与MI组比较,MI+ZGR组大鼠的LVEDD、LVESD降低($F/P=45.21/<0.001, 95.45/<0.001$),LVEF、LVFS升高($F/P=61.13/<0.001, 83.90/<0.001$)。ELISA检测显示,与MI组比较,MI+ZGR组大鼠血清IL-6、TNF- α 显著降低($F/P=237.40/<0.001, 532.70/<0.001$),心肌组织SOD显著升高($F/P=516.50/<0.001$),MDA显著下降($F/P=105.90/<0.001$)。HE切片显示,ZGR处理可以显著减轻MI大鼠炎性细胞的浸润,改善细胞肿胀程度。蛋白免疫印迹技术显示,与MI组比较,MI+ZGR组大鼠心肌组织Nrf2、HO-1蛋白表达水平显著升高($P<0.01$),NF- κ B蛋白水平显著降低($P<0.01$)。结论 ZGR处理可通过改善心肌梗死后的炎性反应及氧化应激水平来保护心功能。

【关键词】 心肌梗死,急性;姜酮;炎性反应;氧化应激;作用机制;大鼠**【中图分类号】** R542.2*2**【文献标识码】** A

Study on the protective effect and mechanism of zingerone on the myocardium of acute myocardial infarction rats

Zhang Fan, Liu Jiangwen, Tang Yanhong, Huang Congxin. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Huang Congxin, E-mail: huangcongxin@vip.163.com

Funding program: HuBei Province Technology Innovation Special Project (Major Project) (2016ACA153)

【Abstract】 Objective To explore the effect of zingerone (ZGR) on the myocardium of rats after acute myocardial infarction. **Methods** The experiment was conducted at the Institute of Cardiovascular Disease, People's Hospital, Wuhan University from July to September 2022. Thirty male SPF grade SD rats were randomly divided into Sham group, MI group, and MI+ZGR group using a number table method, with 10 rats in each group. The MI+ZGR group and MI group were treated with ZGR ($6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) and an equal amount of physiological saline by gavage for 21 days, respectively. On the 14th day of drug treatment, the left anterior descending branch of the coronary artery was ligated. Cardiac ultrasound examination was performed 7 days after surgery. Open the chest and take the heart for HE staining to observe the pathological changes of the heart. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and the levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in myocardium. Protein immunoblotting technology was used for detecting nuclear transcription factor erythroid 2 related factor (Nrf2), heme oxygenase-1 (HO-1), and nuclear factor κ B (NF- κ B) expression level in cardiac tissue. **Results** Cardiac ultrasound examination showed that compared with the MI group, the LVEDd and LVEDs of the MI+ZGR group rats significantly decreased (F/P

=45.21/ <0.001 ,95.45/ <0.001), while LVEF and LVFS increased ($F/P=61.13/ <0.001 ,83.90/ <0.001). ELISA detection showed that compared with the MI group, the serum IL-6 and TNF- α levels in the MI + ZGR group of rats were significantly higher Significantly reduced ($F/P=237.40/ <0.001 ,532.70/ <0.001), myocardial tissue SOD significantly increased ($F/P=516.50/ <0.001), and MDA significantly decreased ($F/P=105.90/ <0.001). HE slices showed that ZGR treatment can significantly reduce the infiltration of inflammatory cells and improve the degree of cell swelling in MI rats. Protein immunoblotting technology showed that compared with the MI group, the MI + ZGR group significantly increased the expression levels of Nrf2 and HO-1 proteins in the myocardial tissue of rats ($P<0.01$), and NF- κ B protein level significantly decreased ($P<0.01$).Conclusion ZGR treatment can protect cardiac function by improving inflammation and oxidative stress levels after MI.$$$$

【Key words】 Myocardial infarction, acute; Zingerone; Inflammation; Oxidative stress; Mechanism; Rats

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是全球心血管疾病中致死率最高的疾病之一,主要是由于冠状动脉闭塞或冠状静脉痉挛导致心肌细胞急性缺血缺氧,从而导致心肌细胞坏死^[1]。一般将心肌梗死分为 3 个阶段:炎性反应期、修复期及重塑期^[2]。在炎性反应期,过强的炎性反应会波及残存的心肌细胞进一步加剧心肌组织的坏死^[3]。Marinkovic 等^[4]通过 S100A9 抑制心肌梗死早期炎性反应可明显逆转心功能的衰竭。因此,早期采取抗炎措施能减少心肌组织的丢失,加快心脏的修复及重塑,缓解心肌梗死后心力衰竭的发生^[5]。姜除了作为常见的天然香料以外,还可用于治疗多种疾病。姜的药理活性主要归功于姜中的生物活性成分——姜酮,其具有抗氧化、抗炎及抗菌等多种药理学特性^[6]。Hsiang 等^[7]通过活体小鼠发光证实姜酮可显著抑制脂多糖诱导的核因子 κ B (NF- κ B) 上调来发挥抗炎作用。除此之外, Ahmad 等^[8]发现姜酮通过增加还原型谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 的活性实现对氧化应激的抑制。但姜酮在心血管领域药用作用研究较少,本文就姜酮在急性心肌梗死大鼠模型中的作用及机制展开研究,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 实验动物:雄性 SPF 级 SD 大鼠,体质量 (180 \pm 20)g,由武汉大学实验动物中心提供。饲养温度为 22 $^{\circ}$ C ~ 25 $^{\circ}$ C,适应性饲养 1 周后开始实验。试剂:姜酮 (ZGR) 购自上海融禾医药科技发展有限公司;白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、RIPA 裂解液、BCA 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;SOD、丙二醛 (MDA) 试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司;核转录因子红系 2 相关因子 (Nrf2)、血红素氧合酶 1 (HO-1)、NF- κ B 一抗购自美国 Cell Signaling 公司。仪器设备:VINNO V6 小动物超声仪购自飞依诺科技股份有限公司;凝胶成像系统购自美国 Bio-Rad Laboratories 公司。

1.2 实验方法 2022 年 7—9 月于武汉大学人民医

院心血管病研究所进行实验。将 30 只大鼠通过随机数字表法分为 Sham 组、心肌梗死 (MI) 组、MI + ZGR 组,每组 10 只。MI + ZGR 组给予 ZGR (6 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹)^[9]灌胃预处理 14 d 后造模,其余 2 组等量生理盐水灌胃。MI 组、MI + ZGR 组模型制备:于大鼠腹腔注射 3% 戊巴比妥钠 (1 ml/kg) 麻醉,备皮后将大鼠仰卧固定于手术台,连接小动物呼吸机辅助呼吸 (70 次/min)。予以碘伏消毒后于大鼠胸骨左缘 1 cm 处剪开皮肤,分离肌肉,于第 3、4 肋间钝性开胸,充分暴露心脏后,在左心耳下缘约 2 mm 处用 6-0 眼科带线缝合针结扎左冠状动脉前降支,心尖部变白提示 AMI 造模成功。随后挤出胸腔空气,依次缝合肋间、肌肉和皮肤。待大鼠恢复自主呼吸后撤除呼吸机。Sham 组施行相同的操作步骤但不结扎动脉。ZGR 组术后继续给药 1 周,Sham 组、MI 组给予等量生理盐水处理。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 超声心动图检查:造模成功的第 7 天,使用小动物超声仪将探头置于大鼠左心室乳头肌平面检测大鼠心脏结构和功能。测量指标:左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室短轴缩短率 (LVFS) 和左心室射血分数 (LVEF)。其测量结果取 5 个心动周期中的平均测量值。

1.3.2 组织病理学检查:于大鼠腹腔内注射 3% 戊巴比妥钠,麻醉完成后固定于手术台后开胸。使用真空采血管于腹主动脉取血 1 ml,迅速剪取心脏并分离保存于 4% 多聚甲醛中固定。进行包埋、切片、脱蜡、脱水、冲洗,使用苏木素—伊红 (HE) 染色。通过显微镜观察组织的病理变化。

1.3.3 ELISA 法检测血清 IL-6、TNF- α 及心肌组织 SOD、MDA 水平:将此前采集的血样于室温存放 60 min,使用离心机离心获取血清。取大鼠心肌组织,使用研磨仪研磨成匀浆。按照试剂盒说明书操作流程分别检测血清炎症因子 IL-6、TNF- α 表达水平及心肌 SOD、MDA 水平。

1.3.4 Western-blot 检测大鼠心肌组织 HO-1、Nrf2、

NF-κB 蛋白的表达水平:取大鼠心肌梗死周边组织,加 RIPA 裂解液,置于研磨仪中裂解。离心后取上清提取总蛋白,使用 BCA 试剂盒进行蛋白浓度定量。随后进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白,电泳结束后对蛋白进行转膜、封闭。与 Nrf2、HO-1、NF-κB 一抗在 4℃ 下孵育过夜,再与二抗孵育 1 h。孵育完成后通过 ECL 试剂进行显影,使用扫描仪进行条带扫描,Image J 软件用于条带的分析。

1.4 统计学方法 应用 GraphPad Prism 9.0 软件统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,2 组间比较采用非配对样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组大鼠超声心动图结果比较 心脏超声检查结果与 Sham 组比较,MI 组大鼠的 LVEDD、LVESD 均显著增大($P < 0.01$),LVEF、LVFS 显著降低

($P < 0.01$)。而与 MI 组比较,MI + ZGR 组大鼠的 LVEDD、LVESD 降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),LVEF、LVFS 升高($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组大鼠心肌组织病理改变比较 病理学结果显示,Sham 组大鼠心肌细胞形态规则,结构正常,未见炎性细胞浸润。而 MI 组大鼠视野可见明显炎性细胞浸润,间质水肿及心肌细胞坏死。与 MI 组比较,ZGR 处理可以显著减轻 AMI 大鼠炎性细胞的浸润,改善细胞肿胀程度,见图 1。

2.3 ZGR 对 AMI 大鼠血清 IL-6、TNF-α 及心肌组织 SOD、MDA 的影响 与 Sham 组比较,MI 组大鼠血清 IL-6、TNF-α 显著上调($P < 0.01$),心肌组织中的 SOD 显著下降($P < 0.01$),MDA 显著上升($P < 0.01$)。与 MI 组比较,MI + ZGR 组大鼠血清 IL-6、TNF-α 显著降低($P < 0.01$),心肌组织 SOD 显著上调($P < 0.01$),MDA 显著下降($P < 0.01$),见表 2。

表 1 各组大鼠超声心动图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of echocardiographic indicators in rats of each group

组别	n	LVEF (%)	LVFS (%)	LVEDD (mm)	LVESD (mm)
Sham 组	10	87.78 ± 8.52	51.73 ± 4.20	7.33 ± 0.25	3.53 ± 0.21
MI 组	10	40.57 ± 3.14 ^a	18.03 ± 2.22 ^a	9.27 ± 0.31 ^a	7.60 ± 0.46 ^a
MI + ZGR 组	10	56.57 ± 1.57 ^b	28.22 ± 3.08 ^b	8.40 ± 0.17 ^b	6.03 ± 0.38 ^c
F/P 值		61.13/ <0.001	83.90/ <0.001	45.21/ <0.001	95.45/ <0.001

注:与 Sham 组比较,^a $P < 0.01$;与 MI 组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$ 。

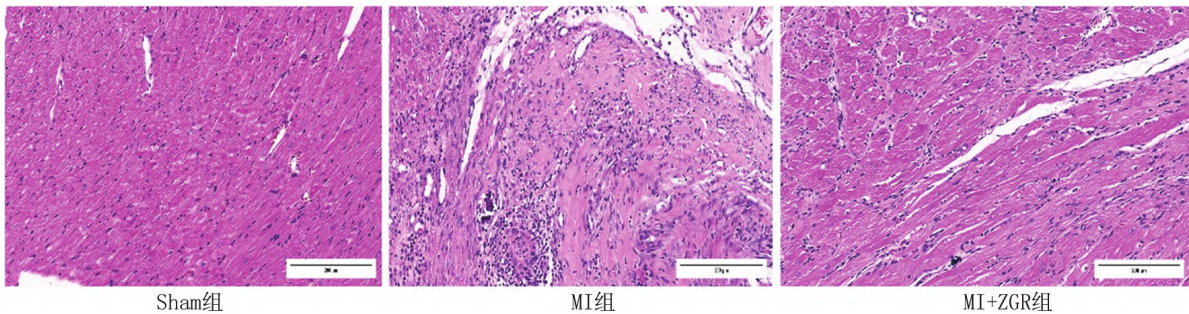


图 1 ZGR 对 AMI 大鼠心肌组织病理变化的影响(HE 染色, × 200)

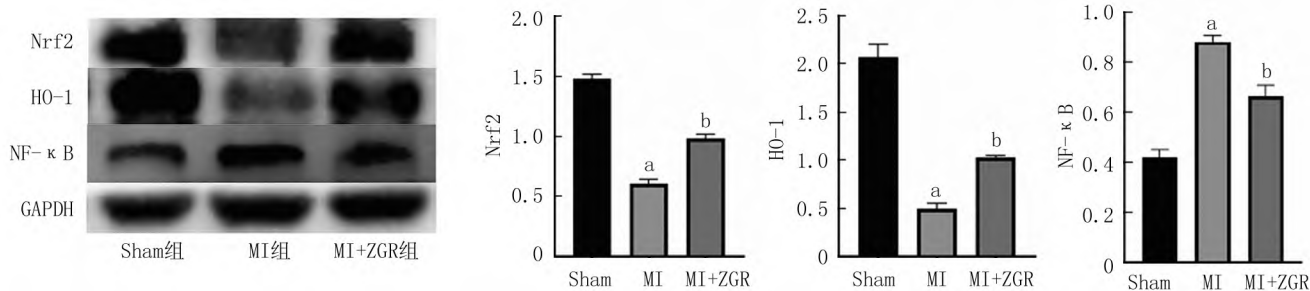
Fig.1 Effect of ZGR on the pathological changes of myocardial tissue in MI rats (HE staining, × 200)

表 2 各组大鼠血清 IL-6、TNF-α 及心肌组织 SOD、MDA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Serum IL-6 and TNF-α of rats in each group-α comparison of SOD and MDA expression in myocardial tissue

组别	n	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	SOD (U/mg)	MDA (nmol/mg)
Sham 组	10	106.01 ± 3.97	32.67 ± 2.28	193.29 ± 5.27	4.04 ± 0.21
MI 组	10	212.21 ± 7.97 ^a	113.97 ± 4.42 ^a	85.46 ± 1.31 ^a	7.49 ± 0.32 ^a
MI + ZGR 组	10	154.40 ± 5.28 ^b	62.73 ± 1.96 ^b	125.18 ± 4.72 ^b	5.75 ± 0.33 ^b
F/P 值		237.40/ <0.001	532.70/ <0.001	516.50/ <0.001	105.90/ <0.001

注:与 Sham 组比较,^a $P < 0.01$;与 MI 组比较,^b $P < 0.01$ 。



注:与 Sham 组比较, ^a $P < 0.01$; 与 MI 组比较, ^b $P < 0.01$ 。

图 2 各组大鼠心肌组织 Nrf2、HO-1、NF-κB 蛋白表达水平比较

Fig. 2 Comparison of Nrf2, HO-1, NF-κB protein expression levels in myocardial tissue in each group of rats

2.4 ZGR 对 AMI 大鼠心肌组织 Nrf2、HO-1 及 NF-κB 蛋白表达的影响 与 Sham 组比较, MI 组大鼠的心肌组织中 Nrf2、HO-1 蛋白表达显著降低, NF-κB 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.01$)。与 MI 组比较, MI + ZGR 组大鼠心肌组织中 Nrf2、HO-1 蛋白表达水平显著上调, NF-κB 蛋白水平显著降低 ($P < 0.01$)，见图 2。

3 讨论

心肌梗死诱发的心脏损伤可导致无菌性炎症反应, 成纤维细胞首先受到缺血和缺氧的影响, 其通过上调 TLR-NF-κB 途径促进 pro-IL-1β 的转录及翻译^[10], 激活 NLRP3 炎症小体后切割 pro-IL-1β 活化 IL-1β, 最终释放 IL-1β^[11]。IL-1β 在心肌梗死的炎症反应中发挥关键作用, 其可诱导最初的促炎反应和细胞因子/趋化因子的释放, 并招募和激活炎症细胞^[12]。

在心肌线粒体和内质网的能量代谢过程中会产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 通常情况下活性氧的产生与清除处于动态平衡之中^[13]。在生理状态下, 其对调节心脏发育、收缩及能量代谢均有着重要意义^[14]。然而在缺血、缺氧等病理状态下, 活性氧水平异常升高会使心肌进入氧化应激状态。大量活性氧的堆积会损伤 DNA、蛋白质及脂质, 同时引起线粒体的损伤, 导致心肌功能异常及心肌细胞死亡。这一过程常见于心力衰竭及心肌缺血等病理状态中。氧化应激同样对 IL-1β 的激活起到了重要作用^[15]。在心肌梗死发生之后, 巨噬细胞中线粒体的活性氧积累显著增加, 导致促炎细胞因子 IL-1β 的大量表达^[16]。而心肌梗死后炎症反应的加重、延长或扩大会导致心肌梗死后更严重的心肌重塑和功能障碍^[17-18]。通过适当的抗炎治疗可减少心肌纤维化并改善心脏重塑^[19]。

姜酮是一种天然提取的生物活性物质, 姜酮已被证实可激活 AMPK/Nrf2/HO-1 缓解哮喘中的炎症反应^[6,20]。在肺纤维化中, 姜酮也展现出强大的抗氧化

应激及抗炎性反应作用^[21]。Zhu 等^[22]的研究显示, 姜酮可以通过诱导活化 Nrf2, 使得中性粒细胞中的活性氧水平下降。既往研究表明, Nrf2 的激活能显著改善心肌梗死的炎症反应及氧化应激水平^[23]。因此, 认为姜酮可通过改变 Nrf2、NF-κB 发挥抗炎及抗氧化应激作用。在本次研究中, 发现姜酮可显著改善心功能, 并且减少炎性细胞在心肌组织中的浸润。通过检测各组大鼠血清指标, 姜酮可显著减轻血清中炎性指标及心肌组织中氧化应激的水平, 并上调抗氧化应激分子水平。

NF-κB 是关键的细胞内信号分子, 在心肌梗死的状态下, 存在众多信号通路使其活化, 从而驱动 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-18 等促炎基因的表达^[24], 同时通过内质网应激介导的机制诱导细胞凋亡。NF-κB 的持续活化会加剧心脏重塑, 而在缺血—再灌注期间抑制 NF-κB 的表达有助于减轻心肌炎性反应, 减小梗死面积^[25]。Nrf2 是一种转录因子, 它可以通过调节一系列抗氧化酶和抗炎因子的基因表达来减轻细胞损伤, 如促进 HO-1 的表达。HO-1 具有酶活性, 可以降解血红素并产生低浓度一氧化碳。少量的一氧化碳可以促进线粒体的合成^[26]。通过人为诱导 Nrf2 的表达有助于在缺血条件下减少心肌梗死的面积, 保护左心室功能及减少心律失常等不良事件的发生^[27]。在本研究中, 通过蛋白免疫印迹技术, 发现姜酮能通过降低 NF-κB 水平、激活 Nrf2/HO-1 的表达来发挥抗炎、抗氧化应激作用。心脏超声及心肌组织病理也证实, 其可以改善心肌梗死大鼠的心脏功能状态。

综上所述, 姜酮可通过抑制炎症反应及氧化应激反应来保护心肌梗死后的心功能, 但是其作用的详细机制及临床应用需要进一步的研究去验证。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张帆: 设计研究方案, 实施研究过程, 分析实验数据, 论文

撰写;刘江文:提出研究思路,资料搜集整理,论文修改;唐艳红:论文审核;黄从新:课题设计,论文审核

参考文献

[1] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (18):2231-2264. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.

[2] Sun K, Li YY, Jin J. A double-edged sword of immuno-microenvironment in cardiac homeostasis and injury repair [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):79. DOI:10.1038/s41392-020-00455-6.

[3] Wang X, Guo Z, Ding Z, et al. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(9):e008024. DOI:10.1161/jaha.117.008024.

[4] Marinkovic G, Koenis DS, De Camp L, et al. S100A9 links inflammation and repair in myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2020, 127 (5):664-676. DOI:10.1161/circresaha.120.315865.

[5] Bao L, Dou G, Tian R, et al. Engineered neutrophil apoptotic bodies ameliorate myocardial infarction by promoting macrophage efferocytosis and inflammation resolution [J]. *Bioact Mater*, 2022, 9:183-197. DOI:10.1016/j.bioactmat.2021.08.008.

[6] Kandemir FM, Yildirim S, Caglayan C, et al. Protective effects of zingerone on cisplatin-induced nephrotoxicity in female rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26 (22):22562-22574. DOI:10.1007/s11356-019-05505-3.

[7] Hsiang CY, Cheng HM, Lo HY, et al. Ginger and zingerone ameliorate lipopolysaccharide-induced acute systemic inflammation in mice, assessed by nuclear factor- κ B bioluminescent imaging [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63 (26):6051-6058. DOI:10.1021/acs.jafc.5b01801.

[8] Ahmad B, Rehman MU, Amin I, et al. Zingerone (4-(4-hydroxy-3-methylphenyl) butan-2-one) protects against alloxan-induced diabetes via alleviation of oxidative stress and inflammation; Probable role of NF- κ B activation [J]. *Saudi Pharm J*, 2018, 26 (8):1137-1145. DOI:10.1016/j.jsps.2018.07.001.

[9] Hemalatha KL, Stanely Mainzen Prince P. Antihyperlipidaemic, anti-hypertrophic, and reducing effects of zingerone on experimentally induced myocardial infarcted rats [J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2015, 29 (4):182-188. DOI:10.1002/jbt.21683.

[10] Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (3):248-255. DOI:10.1038/nm.3806.

[11] Gao R, Shi H, Chang S, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces myocardial fibrosis and improves cardiac remodeling in a mouse model of myocardial infarction [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74:105575. DOI:10.1016/j.intimp.2019.04.022.

[12] Toldo S, Marchetti C, Mauro AG, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome limits the inflammatory injury following myocardial ischemia-reperfusion in the mouse [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 209:215-220. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.02.043.

[13] Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress [J]. *Curr Biol*, 2014, 24 (10):R453-R462. DOI:10.1016/j.cub.2014.03.034.

[14] Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P, et al. Redox signaling in cardiac physiology and pathology [J]. *Circ Res*, 2012, 111 (8):1091-1106. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.255216.

[15] Wang F, Wang H, Liu X, et al. Neuregulin-1 alleviate oxidative stress and mitigate inflammation by suppressing NOX4 and NLRP3/caspase-1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (3):1783-1795. DOI:10.1111/jcmm.16287.

[16] Early JO, Menon D, Wyse CA, et al. Circadian clock protein BMAL1 regulates IL-1 β in macrophages via NRF2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115 (36):E8460-E8468. DOI:10.1073/pnas.1800431115.

[17] Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (1):159-173. DOI:10.1161/circresaha.111.243162.

[18] Eapen ZJ, Tang WH, Felker GM, et al. Defining heart failure end points in ST-segment elevation myocardial infarction trials: Integrating past experiences to chart a path forward [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5 (4):594-600. DOI:10.1161/circoutcomes.112.966150.

[19] Zhang Q, Wang L, Wang S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):78. DOI:10.1038/s41392-022-00925-z.

[20] Zhu Y, Wang C, Luo J, et al. The protective role of Zingerone in a murine asthma model via activation of the AMPK/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Food Funct*, 2021, 12 (7):3120-3131. DOI:10.1039/d0fo01583k.

[21] Gungor H, Ekici M, Onder Karayigit M, et al. Zingerone ameliorates oxidative stress and inflammation in bleomycin-induced pulmonary fibrosis; modulation of the expression of TGF- β_1 and iNOS [J]. *Nahrungsmittelforschung Arch Pharmacol*, 2020, 393 (9):1659-1670. DOI:10.1007/s00210-020-01881-7.

[22] Zhu Y, Wang D, Luo J, et al. Zingerone inhibits the neutrophil extracellular trap formation and protects against sepsis via Nrf2-mediated ROS inhibition [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:3990607. DOI:10.1155/2022/3990607.

[23] Shen Y, Liu X, Shi J, et al. Involvement of Nrf2 in myocardial ischemia and reperfusion injury [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125:496-502. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.11.190.

[24] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: From inflammation to fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119 (1):91-112. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.

[25] Hamid T, Guo SZ, Kingery JR, et al. Cardiomyocyte NF- κ B p65 promotes adverse remodeling, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress in heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89 (1):129-138. DOI:10.1093/cvr/cvq274.

[26] Otterbein LE, Foresti R, Motterlini R. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in the heart: The balancing act between danger signaling and pro-survival [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (12):1940-1959. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.306588.

[27] Chen QM, Maltagliati AJ. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection [J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50 (2):77-97. DOI:10.1152/physiolgenomics.00041.2017.

(收稿日期:2022-11-27)