

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.07.011

miR-199b-5p 在心肌梗死大鼠心肌纤维化及内质网应激中的作用及机制*

徐林松¹, 杨宝刚¹, 张心怡², 王占英³, 李 沙³, 康伟格⁴

1. 河北省沧州中西医结合医院心内科, 河北沧州 061001; 2. 河北省沧州中西医结合医院医务科, 河北沧州 061001; 3. 河北省沧州市任丘市人民医院内三科, 河北沧州 062550; 4. 河北省沧州中西医结合医院门诊部, 河北沧州 061001

摘要:目的 分析 miR-199b-5p 在心肌梗死(MI)大鼠心肌纤维化及内质网应激中的作用及可能机制。

方法 将 30 只大鼠按照随机数字表法分为假手术组、MI 组、miR-199b-5p 低表达组, 每组 10 只。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测心肌组织中 miR-199b-5p 水平, 采用超声心动图检测左心室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短率(LVSF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)。采用苏木精-伊红染色检测心肌组织病理变化。采用 Masson 染色检测心肌组织纤维化水平。分别采用 Western blotting 及 RT-qPCR 检测心肌组织纤维化相关蛋白(Collagen I、Collagen III)、内质网应激相关蛋白(GRP78、Caspase-12、CHOP、PERK)及 mRNA 水平。**结果** 与假手术组比较, MI 组大鼠心肌组织中 miR-199b-5p 水平升高, LVEF、LVSF 降低, LVEDD、LVESD 增大, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。MI 组大鼠心肌组织中可见大量炎症细胞浸润, 且心肌纤维紊乱、断裂, 心肌间隙可见胶原沉积。与假手术组比较, MI 组大鼠心肌组织中 Collagen I、Collagen III 的蛋白及 mRNA 水平升高, GRP78、Caspase-12、CHOP、PERK 的蛋白及 mRNA 水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 MI 组比较, miR-199b-5p 低表达组大鼠心肌组织中 miR-199b-5p 水平降低, LVEF、LVSF 增加, LVEDD、LVESD 减小, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。miR-199b-5p 低表达组大鼠心肌组织中炎症细胞减少, 心肌纤维损伤改善, 心肌间隙胶原沉积减少。与 MI 组比较, miR-199b-5p 低表达组大鼠心肌组织中 Collagen I、Collagen III 的蛋白及 mRNA 水平降低, GRP78、Caspase-12、CHOP、PERK 的蛋白及 mRNA 水平降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 低表达 miR-199b-5p 可抑制 MI 大鼠心肌内质网应激, 改善心肌纤维化和心功能。

关键词: 心肌梗死; miR-199b-5p; 内质网应激; 心肌纤维化

中图法分类号: R446.9; R365

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)07-0914-06

Effect and mechanism of miR-199b-5p on myocardial fibrosis and endoplasmic reticulum stress in rats with myocardial infarction*

XU Linsong¹, YANG Baogang¹, ZHANG Xinyi², WANG Zhanying³, LI Sha³, KANG Weige⁴

1. Department of Cardiology, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China; 2. Department of Medicine, Hebei Cangzhou Integrated Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China; 3. The Third Department of Internal Medicine, Renqiu People's Hospital, Cangzhou, Hebei 062550, China; 4. Department of Outpatient, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061001, China

Abstract: Objective To investigate the role and possible mechanism of miR-199b-5p in myocardial fibrosis and endoplasmic reticulum stress in rats with myocardial infarction (MI). **Methods** A total of 30 rats were divided into sham operation group, MI group and miR-199b-5p low expression group according to random number table method, with 10 rats in each group. The level of miR-199b-5p in myocardial tissue was detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), and left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular short axis shortening rate (LVSF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end systolic diameter (LVESD) were detected by echocardiography. Hematoxy-

* 基金项目: 2022 年度河北省医学科学研究课题计划(20220672)。

作者简介: 徐林松, 男, 主治医师, 主要从事心内方面研究。

lin and Eosin staining was used to detect the pathological changes of myocardial tissue. Masson staining was used to detect the level of myocardial fibrosis. Western blotting and RT-qPCR were used respectively to detect fibrosis-related proteins (Collagen I and III) and endoplasmic reticulum stress-related proteins (GRP78, Caspase-12, CHOP and PERK) and mRNA levels. **Results** Compared with sham operation group, the level of miR-199b-5p in myocardial tissue of rats in MI group increased, LVEF and LVSF decreased, LVEDD and LVESD increased, the differences were significant ($P < 0.05$). In myocardial tissue of rats in IM group, a large number of inflammatory cells were infiltrated, myocardial fibers were disorganized and broken, Collagen deposition was observed in myocardial space. Compared with sham operation group, protein and mRNA levels of Collagen I and III in rat myocardium increased, GRP78, Caspase-12, CHOP, PERK protein and mRNA levels increased in MI group ($P < 0.05$). Compared with MI group, the miR-199b-5p low expression group had lower expression of miR-199b-5p, higher LVEF and LVSF, and lower LVEDD and LVESD, the differences were significant ($P < 0.05$). In miR-199b-5p low expression group, inflammatory cells decreased, myocardial fiber injury was improved, Collagen deposition in myocardial space decreased. Compared with MI group, the miR-199b-5p low expression group had lower protein and mRNA levels of Collagen I and III in myocardial tissue, and lower GRP78, Caspase-12, CHOP, PERK protein and mRNA levels, the differences were significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Low expression of miR-199b-5p can inhibit myocardial endoplasmic reticulum stress and improve myocardial fibrosis and cardiac function in MI rats.

Key words: myocardial infarction; miR-199b-5p; endoplasmic reticulum stress; myocardial fibrosis

在全球范围内心肌梗死(MI)的发病率逐年增加^[1]。MI期间受损的心肌组织被纤维化疤痕取代^[2]。尽管通过经皮冠状动脉介入治疗,MI后的早期存活率明显提高,但复发率和病死率仍然很高^[3]。现阶段,仍然缺乏对抗心肌纤维化的有效手段。MI会引发过多的活性氧产生,尤其是在亚细胞器如肌膜、内质网中。内质网在蛋白质加工和折叠中起着核心作用,错误折叠及未折叠蛋白质的积累导致内质网功能障碍,称为内质网应激^[4]。内质网应激在MI中发挥重要作用^[5]。研究显示,线粒体氧化应激可与内质网应激相互作用,从而导致MI大鼠心肌组织发生弥漫性纤维化^[6]。目前,内质网应激在MI中的作用机制尚未完全阐明。miR-199b-5p在MI心肌中高表达,并参与心肌纤维化过程^[7]。然而,关于miR-199b-5p在MI发展过程中的作用机制尚不完全清楚。本研究通过建立MI大鼠模型,拟研究miR-199b-5p在MI大鼠心肌纤维化及内质网应激中的作用及可能机制。

1 材料与方 法

1.1 实验分组 取30只180~200 g SD雄性大鼠(辽宁长生生物技术有限公司),4~6周龄,按照随机数字表法分为假手术组、MI组、miR-199b-5p低表达组,每组10只。本研究通过本院动物医学伦理委员会审核批准[2021第(002531)号]。

1.2 仪器与试剂 聚合酶链反应(PCR)仪购自美国FunglynBiotech公司;全自动酶标仪购自赛默飞世尔科技公司。GRP78抗体、Caspase-12抗体、CHOP抗

体、Collagen I抗体、Collagen III抗体购自美国Affinity生物技术有限公司;PERK抗体、GAPDH抗体购自美国Santa Cruz Bicycles公司;苏木精-伊红(HE)染色试剂、Masson染色试剂盒购自赛默飞世尔科技公司。

1.3 方法

1.3.1 分组处理 将MI组与miR-199b-5p低表达组大鼠放入专用吸入麻醉机,混合纯氧麻醉4~5 min,麻醉浓度为2%~3%,麻醉后,使用人工呼吸机正压通气,沿左胸骨2 mm处剪开皮肤约2.5 cm,在第3、4肋骨间隙钝性分离肋间肌,开胸器撑开肋间隙扩大手术视野。从心尖处用镊子小心撕开心包膜暴露心脏,在左心耳下缘2~3 mm处使用动脉夹夹闭冠状动脉左前降支45 min,待左心室前壁变白,去除动脉夹使血液灌注,左心室前壁逐渐变红,即表明模型建立成功^[8-9]。miR-199b-5p低表达组大鼠尾静脉注射miR-199b-5p低表达腺相关病毒(将目的基因片段的PCR扩增序列,与载体构成反应体系,进行转化、抗性处理后摇匀,最后吸取菌液采用PCR鉴定)。假手术组剖开胸腔再缝合即可。

1.3.2 超声心动图检测大鼠心功能 采用VevoO₂100 VisualSonics超声检测大鼠心功能,采用标准的左心室长轴切面、五腔心切面进行超声测量,检测左心室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短率(LVSF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)。

1.3.3 HE染色检测大鼠心肌组织病理形态 将各

组大鼠心肌组织进行石蜡包埋、切片并烘烤,放入二甲苯溶液中充分浸泡,以溶解石蜡,再浸入上行梯度酒精中脱水。将心肌组织切片浸入自来水中水化,滴加适量苏木素染液浸染心肌组织中的细胞核,将心肌切片置于缓慢的流水中反蓝,滴加适量的伊红染液浸染细胞质,再浸入下行梯度酒精、二甲苯溶液中脱水、透明,封片后在光镜下观察并拍照。

1.3.4 Masson 染色检测大鼠心肌组织中胶原沉积情况 将各组大鼠心肌组织切片脱蜡,铬处理后采用自来水洗涤,Regaud 苏木精滴染 5 min,使用蒸馏水洗涤后将组织切片浸入 Masson 丽春红酸性复红液中 5 min,再浸入 2%冰醋酸溶液中 3 min,1%钼酸水 3 min,滴加苯胺蓝染色 5 min,浸入 0.2%冰醋酸溶液中 3 min,再依次浸入梯度酒精与二甲苯溶液中脱水透明,封片后镜下观察并拍照。

1.3.5 Western blotting 检测 收集大鼠心肌组织,提取心肌组织中的总蛋白,将各组蛋白浓度使用 BCA 检测试剂盒配制合适的体系,将蛋白进行高温变性处理,置于-20℃冰箱备用。提前配制合适浓度的凝胶

块,向凝胶孔道中加入相同体积的样品进行电泳,电泳条件为 120 v 30 min,80 v 1 h。预先配制转膜液进行预冷,将电泳结束的凝胶与聚偏二氟乙烯(PVDF)膜按照一定顺序置于转膜夹中进行转膜,转膜条件为 80 v 1 h,转膜后浸入快速封闭液中封闭,PBST 清洗 3 次,每次 10 min,分别孵育 Collagen I、Collagen III、GRP78、Caspase-12、CHOP、PERK 及 GAPDH 抗体,PBST 清洗 3 次,每次 10 min,室温孵育对应的二抗,PBST 清洗 3 次,每次 10 min,使用发光液进行曝光,最后使用 ImageJ 软件分析。

1.3.6 实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 提取各组大鼠心肌组织中总 RNA 量,反转录总 RNA 为 cDNA。参照试剂盒说明书设置程序为 95℃变性 10 min,然后 95℃变性 15 s,60℃退火 20 s,72℃延伸 40 s,共 28 个循环,以 GAPDH 为内参,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 miR-199b-5p 表达及 Collagen I、Collagen III、GRP78、Caspase-12、CHOP、PERK mRNA 表达,内参为 GAPDH。引物序列见表 1。

表 1 引物序列(5'-3')

基因	正向引物	反向引物
miR-199b-5p	ATCAGCTACGGTAGCTACAAGC	GCATAGCATGACATAGCATACGA
GRP78	GCCTACTAGGCATTAGCAGTAA	CCATGCAAATGACGTGCTCCTGA
Caspase-12	CCTGGATTACTCAGTGGCTGCA	CTFGCAGTAGCAATGCATTTTCAG
CHOP	ACCGTGCGAGTGCAGTGCGGT	GCCTACCTGCAGTGACAGTAGCA
PERK	GCTCCGTAGGAAGAATCAGTCA	CCCATTCTCGATGATGCTGCGTG
Collagen I	GATTAGGTGAGATGACGTAGCG	ACCTCTGCGATGACGATGGTACG
Collagen III	CGTGCAACTAGCGATGCGGCAC	GAATGGCGTAGCAGATAGCAAA
GAPDH	CTGCACACGTACGTCCGCAATC	AACCTAGCGCGTGACGTGCATGC

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析,采用 GraphPad 9.0 软件进行绘图。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 One-way ANOVA 检验,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠心肌组织中 miR-199b-5p 水平比较 假手术组、MI 组、miR-199b-5p 低表达组大鼠心肌组织中 miR-199b-5p 水平分别为 1.01 ± 0.01 、 3.46 ± 0.27 、 0.11 ± 0.04 ,3 组比较,差异有统计学意义($F = 193.60, P < 0.001$)。与假手术组比较,MI 组大鼠心肌组织中 miR-199b-5p 水平升高,与 MI 组比较,miR-199b-5p 低表达组大鼠心肌组织中 miR-199b-5p 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠心功能比较 与假手术组比较,MI 组 LVEF、LVSF 降低,LVEDD、LVESD 增大,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 MI 组比较,miR-199b-5p 低表达组 LVEF、LVSF 增加,LVEDD、LVESD 减小,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、表 2。

2.3 各组大鼠心肌组织病理结构及纤维化水平比较 与假手术组比较,MI 组大鼠心肌组织中可见大量炎症细胞浸润,且心肌纤维紊乱、断裂,心肌间隙可见胶原沉积;与 MI 组比较,miR-199b-5p 低表达组大鼠心肌组织中炎症细胞减少,心肌纤维损伤改善,心肌间隙胶原沉积减少。见图 2。

2.4 各组大鼠心肌组织中 Collagen I、Collagen III 蛋白及 mRNA 水平比较 与假手术组比较,MI 组大鼠心肌组织中 Collagen I、Collagen III 的蛋白及 mRNA 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 MI 组

比较, miR-199b-5p 低表达组大鼠心肌组织中 Colla- gen I、Collagen III 的蛋白及 mRNA 水平降低, 差异均 有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3、表 3。

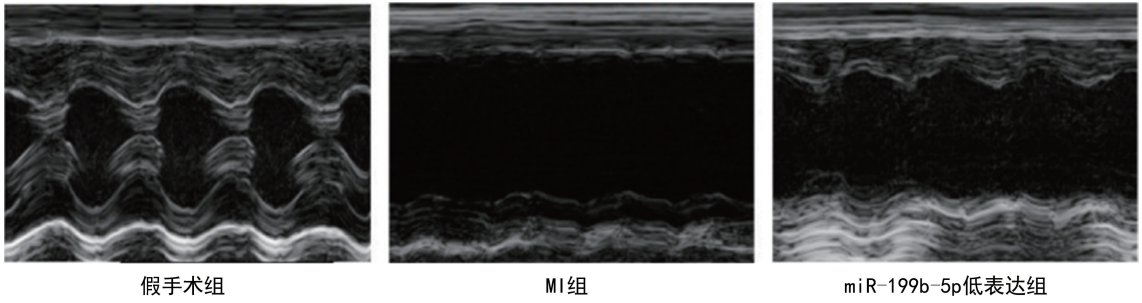
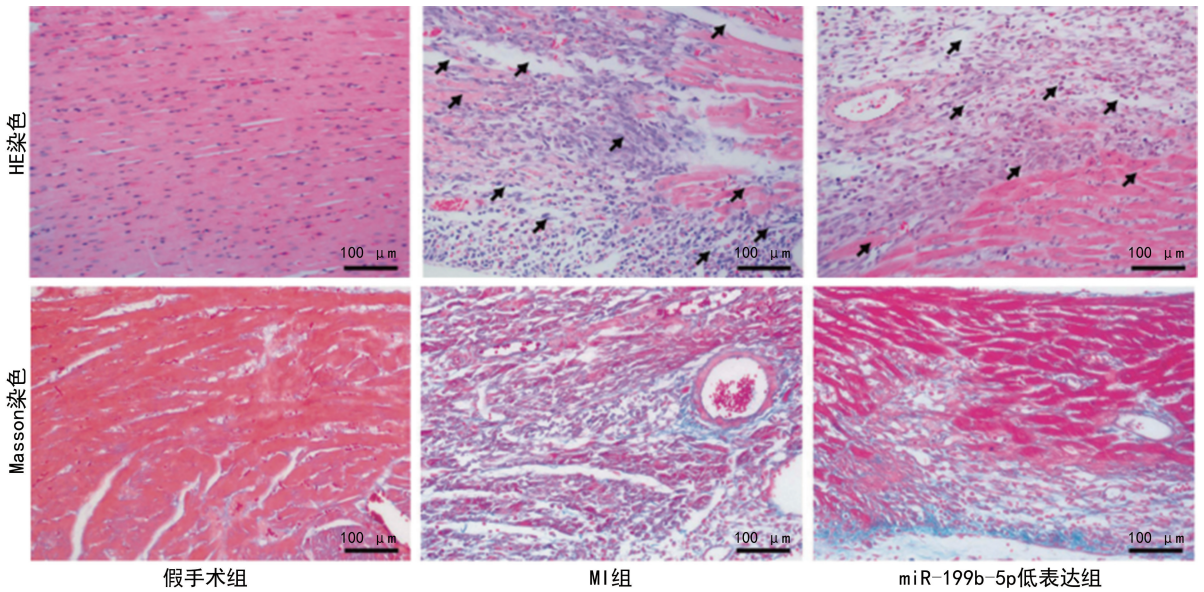


图 1 各组大鼠超声心动图

表 2 各组大鼠心功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF(%)	LVSF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)
假手术组	62.12 ± 2.81	35.83 ± 1.33	8.26 ± 0.94	5.72 ± 0.62
MI 组	25.27 ± 2.49 [*]	11.57 ± 1.11 [*]	13.52 ± 0.95 [*]	10.44 ± 1.06 [*]
miR-199b-5p 低表达组	46.89 ± 1.35 [#]	24.01 ± 1.47 [#]	10.94 ± 0.77 [#]	8.04 ± 0.56 [#]
F	257.30	86.32	26.31	27.58
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与假手术组比较,^{*} $P < 0.05$;与 MI 组比较,[#] $P < 0.05$ 。



注:黑色箭头所指为炎症细胞与心肌纤维紊乱、断裂处。

图 2 各组大鼠心肌组织病理学变化及纤维化情况(100×)

表 3 各组大鼠心肌组织中 Collagen I、Collagen III 的蛋白及 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Collagen I		Collagen III	
	蛋白	mRNA	蛋白	mRNA
假手术组	1.01 ± 0.02	1.00 ± 0.02	1.01 ± 0.02	0.99 ± 0.02
MI 组	5.85 ± 0.42 [*]	4.18 ± 0.30 [*]	5.15 ± 0.34 [*]	3.75 ± 0.56 [*]
miR-199b-5p 低表达组	1.55 ± 0.26 [#]	1.73 ± 0.26 [#]	2.48 ± 0.22 [#]	2.35 ± 0.24 [#]
F	341.00	209.50	318.50	62.17
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与假手术组比较,^{*} $P < 0.05$;与 MI 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

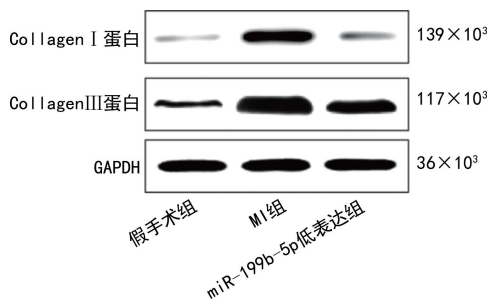


图 3 各组大鼠心肌组织中 Collagen I、Collagen III 蛋白水平

2.5 各组大鼠心肌组织中 GRP78、Caspase-12、CHOP、PERK 的蛋白及 mRNA 水平比较 与假手术组比较,MI 组大鼠心肌组织中 GRP78、Caspase-12、CHOP、PERK 的蛋白及 mRNA 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 MI 组比较,miR-199b-5p 低表达组大鼠心肌组织中 GRP78、Caspase-

12、CHOP、PERK 的蛋白及 mRNA 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4、图 4。

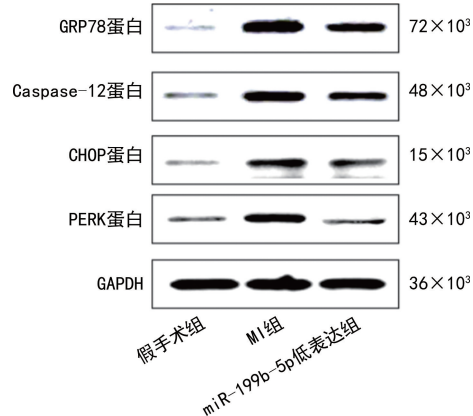


图 4 各组大鼠心肌组织中 GRP78、Caspase-12、CHOP、PERK 蛋白水平

表 4 各组大鼠心肌组织中 GRP78、Caspase-12、CHOP、PERK 的蛋白及 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	GRP78		Caspase-12		CHOP		PERK	
	蛋白	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白	mRNA
假手术组	1.02±0.01	1.00±0.02	1.00±0.02	1.01±0.02	1.00±0.03	1.01±0.01	1.01±0.02	1.00±0.02
MI 组	4.40±0.29*	3.65±0.37*	3.43±0.33*	2.35±0.24*	2.95±0.44*	2.88±0.17*	3.05±0.60*	2.68±0.35*
miR-199b-5p 低表达组	2.70±0.14#	2.08±0.17#	1.48±0.28#	1.40±0.14#	1.55±0.13#	1.90±0.29#	1.43±0.13#	1.33±0.15#
F	321.50	127.90	107.10	74.510	56.68	90.26	36.74	65.31
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$;与 MI 组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨 论

MI 是全球最常见的心血管疾病之一^[10]。MI 后心肌细胞死亡会触发机体的炎症反应,大量炎症细胞聚集,释放多种促进心肌纤维化的细胞因子,激活成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,进而合成胶原蛋白(主要是 Collagen I、Collagen III)沉积在心肌间质中,并逐渐形成纤维瘢痕组织^[11]。心肌纤维化在 MI 初始阶段可损伤心室的结构和功能完整性,在后期逐渐会引起心脏收缩和舒张功能障碍,在心力衰竭的发生、发展过程中发挥重要作用^[12]。目前,关于心肌纤维化的有效治疗靶点的研究仍需不断挖掘。

miRNA 在心肌纤维化中起着至关重要的作用^[13]。既往研究显示,miR-199b-5p 在 MI 大鼠心肌中高表达,可通过激活钙调磷酸酶/NFAT 信号通路导致心脏发生病理重塑和功能障碍,主要表现为舒缩功能障碍及胶原沉积,这种异常在抑制 miR-199b-5p 后得到改善^[14]。这提示 miR-199b-5p 的高表达在 MI 心肌纤维化过程中发挥重要作用。本研究结果显示,miR-199b-5p 在 MI 大鼠心肌组织中表达明显升高,且低表达 miR-199b-5p 可改善 MI 大鼠的心功能异常

和心肌组织病理损伤,并减少心肌间隙中的胶原沉积,减少纤维化相关蛋白 Collagen I、Collagen III 的表达,这与既往研究保持一致。然而,关于 miR-199b-5p 在 MI 发展过程中的作用机制尚不完全清楚。内质网是 Ca^{2+} 缓冲和蛋白质合成、折叠、加工的场所^[15]。内质网应激是细胞为应对内质网腔内错误折叠与未折叠蛋白聚集及钙离子平衡紊乱等状况作出的急性反应^[16]。过度的内质网应激可能会促进炎症、细胞功能障碍、细胞死亡和组织损伤^[17]。既往研究表明,内质网应激可通过调控未折叠蛋白反应参与 MI 过程,且与心肌纤维化有关^[18-19]。此外,线粒体氧化应激可与内质网应激相互作用,从而导致 MI 大鼠心肌组织发生弥漫性纤维化^[6,20]。WANG 等^[21]的研究显示, SO_2 通过抑制过度内质网应激相关的机制缓解 MI 大鼠的心肌纤维化。ZHANG 等^[22]的研究表明,内质网应激可通过 PERK 调节心肌纤维化发育中的心肌细胞凋亡。本研究结果显示,MI 大鼠心肌组织中内质网应激相关蛋白 GRP78、Caspase-12、CHOP、PERK 表达明显增加。然而,miR-199b-5p 是否可调控内质网应激参与 MI 心肌纤维化进展鲜有报道。本研究结果显

示,低表达 miR-199b-5p 可下调 MI 大鼠心肌组织中内质网应激相关蛋白水平。

综上所述,miR-199b-5p 在 MI 心肌组织中表达增加,抑制 miR-199b-5p 水平可改善 MI 大鼠心功能、心肌组织病理损伤及心肌纤维化,同时抑制内质网应激。然而,本研究只是初步阐明 MI 过程中 miR-199b-5p 可能调控内质网应激参与心肌纤维化,关于内质网应激调控心肌纤维化水平的分子机制仍需进一步研究。本研究为治疗 MI 提供了新的理论依据及实验基础。

参考文献

[1] SCHUMACHER D, KRAMANN R. Multiomic spatial mapping of myocardial infarction and implications for personalized therapy[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(2):192-202.

[2] JENTZER J C, MONROE R E. Acute myocardial infarction cardiogenic shock in younger adults: a patient's experience[J]. *J Card Fail*, 2023, 29(1):30-32.

[3] JOSIASSEN J, MØLLER J E, HOLMVANG L, et al. Interventional treatment of acute myocardial infarction-related cardiogenic shock[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2021, 27(4):433-439.

[4] DELGADO-VALERO B, DE LA FUENTE-CHÁVEZ L, ROMERO-MIRANDA A, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in renal damage after myocardial infarction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(1):143-159.

[5] 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.

[6] SOUZA-NETO F V, ISLAS F, JIMÉNEZ-GONZÁLEZ S, et al. Mitochondrial oxidative stress promotes cardiac remodeling in myocardial infarction through the activation of endoplasmic reticulum stress [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(7):1232.

[7] DUYGU B, POELS E M, JUNI R, et al. miR-199b-5p is a regulator of left ventricular remodeling following myocardial infarction[J]. *Non-coding RNA Res*, 2017, 2(1):18-26.

[8] 金成浩,元顺女,朴龙一. 基于 Fas/FasL 信号通路探索舒芬太尼对急性心肌梗死大鼠心功能和心肌细胞凋亡的影响[J]. *山东医药*, 2024, 64(13):36-41.

[9] 肖锦亮,邹雪,但家朋. 阿芬太尼调节 SphK1/S1P 信号通路对急性心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响[J]. *中国药房*, 2024, 35(8):955-960.

[10] FRAMPTON J, ORTENGREN A R, ZEITLER E P. Arrhythmias after acute myocardial infarction[J]. *Yale J Biol Med*, 2023, 96(1):83-94.

[11] CHEN G, XU H, XU T, et al. Calycosin reduces myocardial fibrosis and improves cardiac function in post-myocardial infarction mice by suppressing TGFBR1 signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104:154277.

[12] VENUGOPAL H, HANNA A, HUMERES C, et al. Properties and functions of fibroblasts and myofibroblasts in myocardial infarction [J]. *Cells*, 2022, 11(9):1386.

[13] GU H, DUAN Y, LI S, et al. miR-96-5p regulates myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via Smad7/Smad3 pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(12):1874-1888.

[14] DUYGU B, POELS E M, JUNI R, et al. miR-199b-5p is a regulator of left ventricular remodeling following myocardial infarction[J]. *Noncoding RNA Res*, 2017, 2(1):18-26.

[15] DI CONZA G, HO P C. ER stress responses: an emerging modulator for innate immunity [J]. *Cells*, 2020, 9(3):695.

[16] CHEN X Y, SHI C R, HE M H, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):352.

[17] LEMMER I L, WILLEMSSEN N, HILAL N, et al. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders[J]. *Mol Metab*, 2021, 47:101169.

[18] GLEMBOTSKI C C, ROSARDA J D, WISEMAN R L. Proteostasis and beyond: ATF6 in ischemic disease [J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(6):538-550.

[19] REN J, BI Y, SOWERS J R, et al. endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7):499-521.

[20] HE L, QIN C Y, SHI J, et al. Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial damage in rat cardiomyocytes after acute myocardial infarction[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020, 51(3):350-354.

[21] WANG X B, CUI H, DU J B. Sulfur dioxide ameliorates rat myocardial fibrosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33(10):1089-1097.

[22] ZHANG C, LI Y, ZHAO J, et al. endoplasmic reticulum stress regulates cardiomyocyte apoptosis in myocardial fibrosis development via perk-mediated autophagy[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(6):618-626.