


HIF-1A, NF-KB E NRF2 NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DO SEGMENTO ST: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**HIF-1A, NF-KB, AND NRF2 IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION: A SYSTEMATIC REVIEW****HIF-1A, NF-KB Y NRF2 EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA** <https://doi.org/10.56238/rcsv16n2-003>

Data de submissão: 06/01/2026

Data de aprovação: 06/02/2026

Filipe Paulino Barbosa

Graduando em Biomedicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Pernambuco, Brasil

E-mail: filipe.paulino@ufpe.br

Orcid: 0009-0002-4756-6741

Thaysa Walleria de Aragão Santos

Doutora em Biologia Aplicada à saúde

Instituição: Instituto Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco (iLIKA-UFPE)

Endereço: Pernambuco, Brasil

E-mail: tsantos@prospecmol.org

Orcid: 0000-0002-5021-1477

Rosângela Ferreira Frade de Araújo

Professora

Departamento de Bioquímica

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Pernambuco, Brasil

E-mail: rosangela.ffaraujo@ufpe.br

Orcid: 0000-0002-6501-3182

RESUMO

Introdução: O infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) permanece associado a elevada morbimortalidade, sendo suas respostas inflamatórias, adaptativas e antioxidantes sinalizadas por fatores de transcrição como NF- κ B, HIF-1 α e Nrf2. Compreender a expressão destes fatores de transcrição em pacientes infartados é essencial para integrar os mecanismos envolvidos e associá-los ao prognóstico do paciente. **Método:** Esta revisão sistemática foi registrada no PROSPERO (código: 1079538) e conduzida conforme as diretrizes PRISMA 2020. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, Embase e LILACS/BVS, utilizando os termos: “myocardial infarction”, “risk prediction”, “risk stratification”, “biomarker”, “outcome”, “prognostic”, “Nrf2”, “NF κ B” e “HIF”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos caso-controle e coortes em humanos adultos que avaliassem biomarcadores inflamatórios, de hipóxia ou antioxidantes. O risco de viés foi avaliado pela escala Jadad. **Resultados:** Dos 924 artigos inicialmente encontrados, quatro atenderam aos critérios de inclusão. NF- κ B mostrou-se relevante na ativação inflamatória e na modulação de citocinas pró e anti-inflamatórias. HIF-1 α foi associado à extensão da área infartada, adaptação celular à hipóxia e angiogênese. Nenhum estudo avaliou diretamente Nrf2, embora biomarcadores relacionados a ele fossem citados (GPX4, FSP1 e FTH1), levantando a importância na ação antioxidante e na regulação de ferroptose. **Conclusão:** O estudo evidenciou a relevância de NF-

κ B e HIF-1 α na resposta inflamatória e adaptativa no IAMCSST, enquanto a ausência de investigação direta sobre Nrf2 aponta uma lacuna crítica no conhecimento dos mecanismos antioxidantes. Novas pesquisas envolvendo Nrf2 podem complementar a compreensão molecular do dano e do reparo pós-IAM, fornecendo subsídios para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas.

Palavras-chave: Inflamação. Hipóxia. Estresse Oxidativo. Infarto Agudo do Miocárdio. Isquemia-Reperusão.

ABSTRACT

Introduction: ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) remains associated with high morbidity and mortality, with its inflammatory, adaptive, and antioxidant responses signaled by transcription factors such as NF- κ B, HIF-1 α , and Nrf2. Understanding the expression of these transcription factors in infarcted patients is essential to integrate the mechanisms involved and associate them with patient prognosis. **Method:** This systematic review was registered in PROSPERO (code: 1079538) and conducted according to the PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in the PubMed, Embase, and LILACS/BVS databases using the terms: “myocardial infarction”, “risk prediction”, “risk stratification”, “biomarker”, “outcome”, “prognostic”, “Nrf2”, “NFKB”, and “HIF”. Randomized clinical trials, case-control studies, and cohort studies in adult humans that evaluated inflammatory, hypoxic, or antioxidant biomarkers were included. The risk of bias was assessed using the Jadad scale. **Results:** Of the 924 articles initially found, four met the inclusion criteria. NF- κ B proved relevant in inflammatory activation and in the modulation of pro- and anti-inflammatory cytokines. HIF-1 α was associated with the extent of the infarcted area, cellular adaptation to hypoxia, and angiogenesis. No study directly evaluated Nrf2, although biomarkers related to it were cited (GPX4, FSP1, and FTH1), highlighting its importance in antioxidant action and the regulation of ferroptosis. **Conclusion:** The study highlighted the relevance of NF- κ B and HIF-1 α in the inflammatory and adaptive response in STEMI, while the lack of direct investigation on Nrf2 points to a critical gap in the knowledge of antioxidant mechanisms. New research involving Nrf2 may complement the molecular understanding of post-MI damage and repair, providing support for the development of personalized therapeutic strategies.

Keywords: Inflammation. Hypoxia. Oxidative Stress. Acute Myocardial Infarction. Ischemia-Reperfusion.

RESUMEN

Introducción: El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) se asocia a una alta morbilidad y mortalidad, con respuestas inflamatorias, adaptativas y antioxidantes señalizadas por factores de transcripción como NF- κ B, HIF-1 α y Nrf2. Comprender la expresión de estos factores de transcripción en pacientes con infarto es esencial para integrar los mecanismos implicados y asociarlos con el pronóstico del paciente. **Método:** Esta revisión sistemática se registró en PROSPERO (código: 1079538) y se realizó de acuerdo con las directrices PRISMA 2020. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase y LILACS/BVS utilizando los términos: “infarto de miocardio”, “predicción de riesgo”, “estratificación de riesgo”, “biomarcador”, “resultado”, “pronóstico”, “Nrf2”, “NFKB” y “HIF”. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles y estudios de cohorte en adultos humanos que evaluaron biomarcadores inflamatorios, hipóxicos o antioxidantes. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la escala de Jadad. **Resultados:** De los 924 artículos encontrados inicialmente, cuatro cumplieron los criterios de inclusión. NF- κ B demostró ser relevante en la activación inflamatoria y en la modulación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. HIF-1 α se asoció con la extensión del área infartada, la adaptación celular a la hipoxia y la angiogénesis. Ningún estudio evaluó directamente Nrf2, aunque se citaron biomarcadores relacionados con él (GPX4, FSP1 y FTH1), destacando su importancia en la acción antioxidante y la regulación de la ferroptosis. **Conclusión:** El estudio destacó la relevancia de

NF- κ B y HIF-1 α en la respuesta inflamatoria y adaptativa en STEMI, mientras que la falta de investigación directa sobre Nrf2 apunta a una brecha crítica en el conocimiento de los mecanismos antioxidantes. Nuevas investigaciones con Nrf2 podrían complementar la comprensión molecular del daño y la reparación post-IM, apoyando el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas.

Palabras clave: Inflamación. Hipoxia. Estrés Oxidativo. Infarto Agudo de Miocardio. Isquemia-reperusión.

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares estão como a principal causa de morte no Brasil e no mundo, apresentando-se como um desafio persistente à saúde pública e à comunidade científica. Dentre estas, o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), devido à obstrução total da artéria coronariana, destaca-se na mortalidade e na morbidade, principalmente quando associada à comorbidades e envelhecimento [1-2].

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos é fundamental para a elucidação de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. No início ocorre a formação e consequente ruptura da placa aterosclerótica seguida da oclusão coronariana decorrentes de eventos hemostáticos e inflamatórios [3-5]. A diminuição da disponibilidade de oxigênio (isquemia) e retorno abrupto deste (reperusão) resultam, respectivamente, na depleção de ATP e estresse oxidativo [6-7].

Nas últimas décadas têm crescido estudos que visam elucidar fatores de transcrição que modulam processos fisiopatológicos. Dentre eles, destacam-se o NF- κ B (regulação inflamatória), HIF-1 α (resposta à hipóxia) e o Nrf2 (controle antioxidante) [8-10]. Chaudhuri et al. (2020) [11] mostrou que a superexpressão de HIF-1 α reduziu a apoptose de cardiomiócitos após IAM. Storm e Chen (2017) [12] estudaram o papel do Nrf2 no processo de prevenção à insuficiência cardíaca em tecidos pós-infartados. No entanto, apesar de todo conhecimento desenvolvido sobre estes fatores isoladamente, há escassez de trabalhos abordando suas interconexões funcionais dentro de um mesmo contexto fisiopatológico.

Lacunas como esta impedem uma compreensão integrada do infarto em humanos, uma vez que mecanismos moleculares não atuam independentemente uns dos outros, mas agem continuamente, a exemplo do Nrf2 que, conforme Guo et al. [13], é inibido pelo NF- κ B na lesão de isquemia-reperusão em camundongos. Compreender a correção destas vias nos permite enxergar o IAMCSST como um evento dinâmico, e não apenas como uma sequência fixa e linear de eventos moleculares [14-16].

Diante disto, esta pesquisa busca integrar evidências disponíveis na literatura entre as sinalizações NF- κ B, HIF-1 α e o Nrf2 no contexto do IAMCSST destacando seus pontos convergentes e divergentes. Esta abordagem contribui para um entendimento mais integral da resposta celular ao dano isquêmico, além de abrir portas para potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos relacionados a essas vias.

2 METODOLOGIA

2.1 DESENHO EXPERIMENTAL

Esta pesquisa teve como objetivo analisar a participação de alguns fatores de transcrição envolvidos no infarto agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST, considerando

alguns biomarcadores e desfecho clínico. A revisão foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (código: 1079538), seguindo os fundamentos metodológicos do PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [17].

2.2 BUSCA E TRIAGEM DOS ARTIGOS

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase e LILACS/BVS, utilizando os termos: “myocardial infarction”, “risk prediction”, “risk stratification”, “biomarker”, “outcome”, “prognostic”, “Nrf2”, “NFKB” e “HIF”. Os filtros utilizados foram: texto completo disponível, estudos randomizados em humanos adultos e escritos em inglês.

A Rayyan (plataforma on-line) foi utilizada para a remoção de duplicatas e leitura dos títulos e resumos dos trabalhos. Todo o processo de triagem dos artigos foi realizado em duplo-cego. Após a remoção das duplicatas, foi realizada a leitura e análise dos títulos e resumos e, após este processo, a leitura integral dos artigos. Os critérios de inclusão e exclusão foram os descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão utilizados na busca e triagem dos artigos.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
1 – Pacientes maiores de 18 anos infartados com ou sem supradesnivelamento do segmento ST.	1 – Artigos duplicados
2 – Análise de expressão de NF-κB, Nrf2 e/ou HIF a partir de amostras biológicas humanas (sangue, tecido)	2 – Artigos com modelos animais ou <i>in vitro</i> .
3 – Artigos escritos em Inglês e disponibilizados na íntegra.	3 – Revisões sistemáticas, meta-análises e estudos de caso.
4 – Estudos Clínicos e Randomizados em Humanos.	4 – Pesquisas sem correlação clínica e/ou fisiológica.
5 – Desfechos associados ao estresse oxidativo ou inflamação.	

Fonte: Autores.

2.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Cada artigo selecionado foi avaliado quanto à sua qualidade metodológica e ao risco de viés através da escala Jadad [18]. Os estudos receberam uma pontuação de 0 a 5, onde os que pontuaram 3 ou mais foram classificados de alta qualidade. Os critérios da avaliação Jadad estão descritos na Tabela 2.

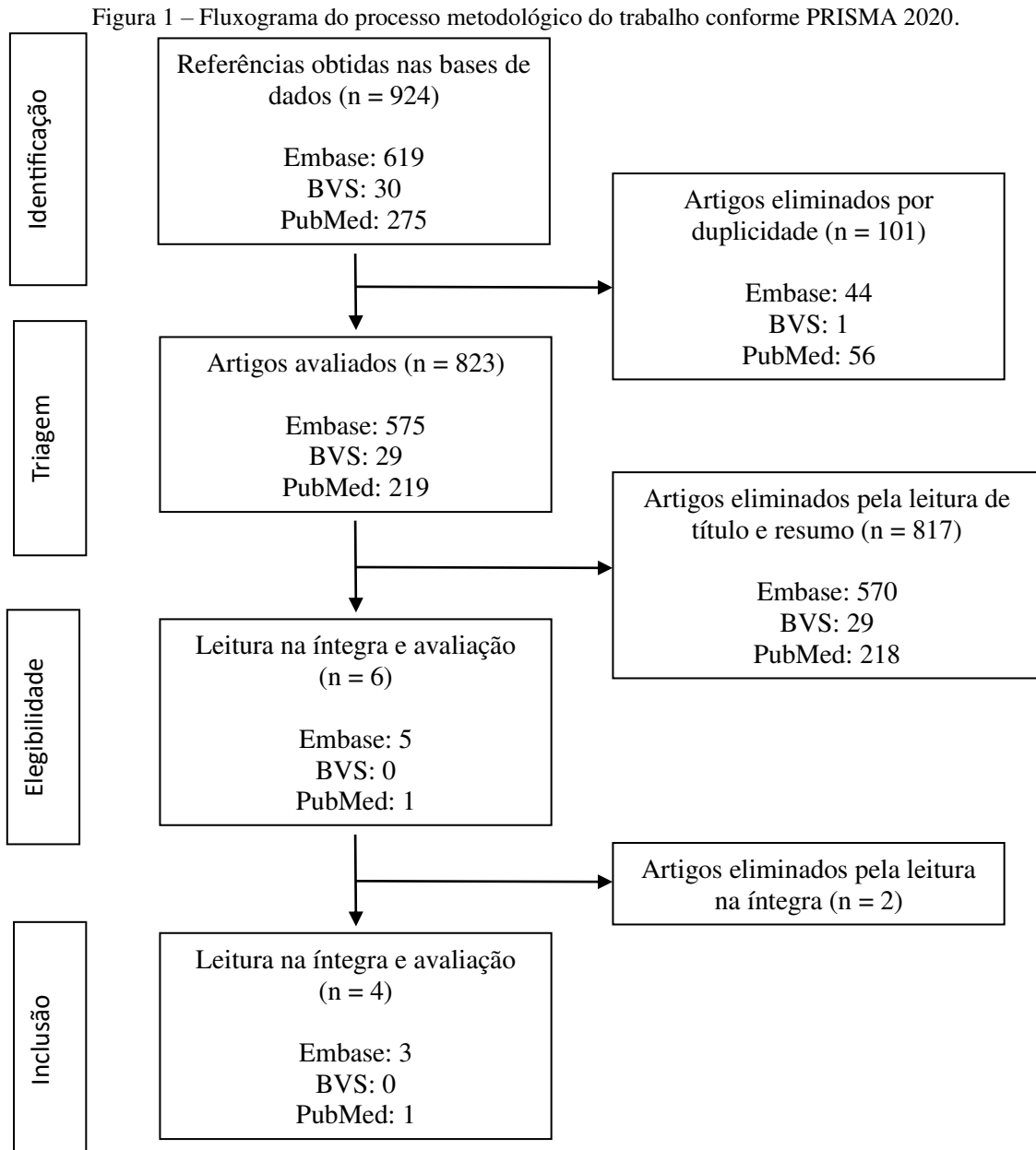
Tabela 2 - Critérios de avaliação da escala Jadad.

	Critério		Pontuação
1. Randomização	O método foi documentado?	Sim	+ 1 ponto
	O método é apropriado para o estudo?	Sim	+ 1 ponto
2. Duplo-cegamento	O método foi documentado?	Sim	+ 1 ponto
	O método é apropriado para o estudo?	Sim	+ 1 ponto
3. Perda de pacientes durante e/ou após o estudo	Está descrito no documento?	Sim	+ 1 ponto

Fonte: Adaptado de Jadad et al. (1996) [18]

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, 924 artigos foram encontrados. Após a retirada das duplicatas, da leitura dos títulos e resumos, e leitura integral, restaram 4 artigos que foram incluídos nesta revisão (Figura 4).



Fonte: Autores.

Quanto à avaliação do risco de viés (pela escala Jadad), os resultados estão agrupados na Tabela

3.

Tabela 3 – Pontuações dos artigos em relação aos critérios de avaliação da escala JADAD.

Estudo	Randomização		Duplo cegamento		Desistências	Total
	Descrita	Apropriada	Descrito	Apropriada		
Jia et al. [16]	1	0	0	0	1	2
Van der Pouw Kraan et al. [17]	1	0	0	0	1	2
Ferrario et al. [18]	1	1	1	1	0	4
Skrypnik et al. [19]	1	1	1	1	1	5

Fonte: Adaptado de Jadad et al. (1996) [18]

Um resumo das principais informações extraídas dos artigos incluídos no estudo está sistematizado na Tabela 4.

Tabela 4 - Principais características metodológicas dos artigos incluídos.

Autor	Condição do paciente	N (Ctrl/casos)	Idade Média ± DP	Sexo (n (M%))	Tipo de Amostra	Técnica	Biomarcador(es)	Desfecho clínico
Jia et al. [19]	IAMCSS T	n = 121 (61/60)	Ctrl: 57,78 ± 10,70 Casos: 57,68 ± 12,06	Ctrl: 47 (77,05%) Casos: 46 (76,67%)	Sangue	ELISA	CK-MB, NTpro- BNP, SIRT1, HIF- 1α, GPX-4, FTH1, FSP1, 4- HNE, SI	Melhora na proteção dos cardiomiócitos após a reperfusão devido ao aumento de HIF-1α, GPX4 e inibição de SIRT1 (Inibição da ferroptose) induzido pelo nicorandil
Van der Pouw Kraan et al. [20]	IAMCSS T	n = 28 (13/15)	Ctrl: 58,9 ± 9,2 Casos: 60,1 ± 10,2	Ctrl: 9 (60%) Casos: 13 (86,66%)	Sangue	PCR em tempo real	TLR4, TLR2, HIF1A, NFκBIA, TNFα, IL- 18R1, IL- 1B, SLC2A1	O aumento da expressão de TLR (dependente de MyD88, NF-κB e HIF-1α) esteve diretamente proporcional a área de risco da área isquêmica e a duração da isquemia avaliada por ressonância magnética.
Ferrario et al. [21]	IAMCSS T	n = 30 (15/15)	Ctrl: 53,2 ± 9,3 Casos: 56,5 ± 10,8	Ctrl: 15 (100%) Casos: 15 (100%)	Sangue	Expressão gênica	CK, CK- MB, EPO, NF-κB, VEGF R2	A eritropoetina induz a superexpressão de NF-κB e JAK2 nos tecidos gerando um efeito anti-apoptótico e regula negativamente citocinas antiangiogênicas, podendo diminuir o tamanho do infarto enzimaticamente.
Skrypnik et al. [22]	IAMCSS T e IAMSSST	n = 96 (47/49)	Ctrl*: 65 [58; 73] Casos*: 65 [59; 69]	Ctrl: 34 (72%) Casos: 32 (65%)	Sangue	ELISA	Leptina, VEGF A, VEGF R2, HIF-1α, NF-	A reabilitação cardíaca gerou alterações séricas que indicam melhor prognóstico:

κ B, IL-1 α e Notch 1	redução de leptina, HIF-1 e VEGF R2 e o aumento de VEGF-A. Além da restauração da correlação funcional entre leptina e VEGF-A que é mediada por NF- κ B e HIF-1A
-------------------------------------	---

Ctrl – Grupos controle. *Idade dos grupos representadas em mediana com intervalo interquartil.

Fonte: Autores.

Os fatores de transcrição NF- κ B, HIF-1 α e Nrf2 constituem eixos centrais na resposta inflamatória, hipóxica e antioxidante, respectivamente, durante o IAMCSST. A literatura recente evidencia tanto o potencial diagnóstico como terapêutico envolvendo estes fatores, embora haja lacunas importantes, principalmente quando observamos o papel do Nrf2 em humanos.

3.1 NF-KB

Estudos recentes mostram a atuação do NF- κ B no IAM. Matsumori [23], por exemplo, já propunha a função do NF- κ B como alvo diagnóstico e alvo terapêutico em doenças cardiovasculares inflamatórias, onde mostra a associação deste com maior gravidade e a extensão da área infartada.

Em um aparente contraste, observamos que Ferrario et al. [21] observou aumento de NF- κ B em leucócitos após a administração de eritropoetina (sugerindo um efeito apoptótico), enquanto van der Pouw Kraan et al. [20], por sua vez, relatou uma diminuição da expressão de genes pró-inflamatórios regulados por NF- κ B na fase crônica do infarto. Estes achados, aparentemente divergentes, podem revelar apenas momentos diferentes de uma mesma resposta inflamatória, visto que o primeiro aborda num contexto agudo do tratamento, enquanto o segundo, num contexto crônico. Skypnik et al. [22], ao aplicar um programa de reabilitação cardíaca de duas semanas, mostrou que os níveis de NF- κ B se reestabeleceram parcialmente em paralelo à regulação de VEGF-A e leptina, sugerindo que intervenções não farmacológicas podem modular sua atividade.

Sendo assim, NF- κ B é apontado com uma atuação um tanto ambivalente com relação à inflamação [23] e a proteção celular [21]. Essa dualidade aumenta a necessidade de uma compreensão de que em qual contexto a modulação do NF- κ B é benéfica ou deletéria no infarto.

3.2 HIF-1A

Na literatura, já foi mostrado que o HIF-1 α possui um papel dinâmico na adaptação à lesão. Ong et al. [24] notaram que HIF-1 α reduz a lesão por reperfusão ao inibir a abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP), reforçando seu caráter cardioprotetor. Semelhantemente, Rao et al. [25] mostraram que o fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF) atenua a lesão

miocárdica ao aumentar a acumulação de HIF-1 α . Em ambos os estudos é evidenciado o efeito cardioprotetor e angiogênicos do HIF-1 α .

Os achados acima corroboram para o que van der Pouw Kraan et al. [20] apresenta: ocorre um aumento proporcional de HIF-1 α em relação à área infartada, trazendo a este marcador uma utilidade como biomarcador de hipóxia no IAMCSST. Somado a estes achados, Skypnik et al. [22] apresentam dados em que ocorre a diminuição dos níveis de HIF-1 α após a reabilitação de duas semanas nos pacientes. Em resumo, todos estes achados mostram o HIF-1 α não somente como um marcador de dano, mas também como um meio de avaliar a eficácia da escolha terapêutica.

3.3 NRF2

Diferentemente do NF- κ B e HIF-1 α , Nrf2 permanece pouco explorado em estudos clínicos envolvendo IAMCSST. Jiang [25] demonstrou, em modelo experimental, que a *Salvia miltiorrhiza* ativa vias antioxidantes relacionadas a Nrf2, reduzindo lesão por isquemia-reperfusão. Somado a isto, Jia et al. [19] relataram o aumento de enzimas antioxidantes ligadas ao Nrf2 (GPX4 e FSP1) após a utilização de nicorandil. Estes achados revelam que o Nrf2 pode atuar como um elo entre a resposta inflamatória e hipóxica ao regular a defesa antioxidante. A ausência de estudos clínicos diretos sobre Nrf2 em IAMCSST representa uma lacuna relevante e abre espaço para investigações futuras que integrem esses três fatores como um eixo regulador da resposta ao infarto.

4 CONCLUSÃO

Destacamos a importância de uma compreensão integrativa das vias de sinalização de NF- κ B e HIF-1 α como ponto importante na compreensão da resposta inflamatória e adaptativa às síndromes coronarianas agudas. A ausência de estudos que abordassem o Nrf2, conhecido por sua ação antioxidante e regulação de NF- κ B, levantou uma lacuna promissora para futuras pesquisas, visto que apesar da sua importância, não encontramos, na literatura, informações suficientes para analisá-lo detalhadamente no contexto do IAM com supradesnívelamento do segmento ST.

REFERÊNCIAS

1. Ritt LEF, Santos CMC, Timerman A, Nicolau JC, Sousa ACS, Piva e Mattos LA, et al. Infarto agudo do miocárdio com supradesnível de ST e terapia de reperfusão no Brasil: dados do Registro ACCEPT. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(11):e20230863.
2. Neto F, Silva J, Oliveira R, Souza A, Almeida L, Santos P, et al. Perfil epidemiológico das internações por infarto agudo do miocárdio entre 2019 e 2023. *Braz J Implant Health Sci.* 2024;6(4):2287-96.
3. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease with an autoimmune component. *Circ Res.* 2018;123(10):1118-20.
4. Frangogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. *Compr Physiol.* 2015;5(4):1841-75.
5. Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, Chan D, Cohen DJ, Giannitsis E, et al. ST-segment elevation myocardial infarction. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):1-20.
6. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2017;9(6):7204-18.
7. Sies H. Oxidative stress: concept and some practical aspects. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(9):852.
8. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med.* 2018;117:76-89.
9. Yu M, Kong X, Chen Y, Wang Y, Li J, Zhang L, et al. Nuclear factor p65 interacts with Keap1 to repress the Nrf2-ARE pathway. *Cell Signal.* 2011;23(5):883-92.
10. Zinatizadeh MR, Schock BC, Ganjalikhani-Hakemi M, Bakhshinejad T, Rezaei N, et al. The nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases. *Genes Dis.* 2021;8(3):287-97.
11. Datta Chaudhuri R, Banik A, Mandal B, Sarkar S. Cardiac-specific overexpression of HIF-1 α during acute myocardial infarction ameliorates cardiomyocyte apoptosis via differential regulation of hypoxia-inducible pro-apoptotic and anti-oxidative genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;537:100-108. doi:10.1016/j.bbrc.2020.12.084.
12. Strom J, Chen QM. Loss of Nrf2 promotes rapid progression to heart failure following myocardial infarction. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;327:52-58. doi:10.1016/j.taap.2017.03.025.
13. Guo X, Hong S, He H, et al. NF κ B promotes oxidative stress-induced necrosis and ischemia/reperfusion injury by inhibiting Nrf2-ARE pathway. *Free Radic Biol Med.* 2020;159:125-135. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.031
14. Yerra V, Kumar A, Parameshwaran S, Veeranan-Karmegam R, et al. Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF- κ B pathways in diabetic neuropathy. *Redox Biol.* 2013;1(1):394-7.

15. Johansson K, Andersson C, Eriksson L, Nilsson P, et al. Cross talk in HEK293 cells between Nrf2, HIF, and NF- κ B activities upon challenges with redox therapeutics characterized with single-cell resolution. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(6):229-46.
16. McGettrick AF, O'Neill LAJ. The role of HIF in immunity and inflammation. *Cell Metab*. 2020;32(4):524-36.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
19. Jia S, Li X, Wang Y, Zhang H, Chen L, et al. Oxidative stress, ferroptosis indicators, and nicorandil efficacy in STEMI patients during percutaneous coronary intervention. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30:10760296241296136.
20. van der Pouw Kraan TC, van Gorp PJ, Kraaijeveld AO, et al. Systemic toll-like receptor and interleukin-18 pathway activation in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;67:94-102.
21. Ferrario M, Santini A, Agnoletti G, et al. High-dose erythropoietin in patients with acute myocardial infarction: a pilot, randomised, placebo-controlled study. *Int J Cardiol*. 2011;147(1):124-31.
22. Skrypnik D, Mazur G, Wierzbicka E, et al. Cardiac rehabilitation may influence leptin and VEGF A crosstalk in patients after acute coronary syndrome. *Sci Rep*. 2022;12(1):11825.
23. Matsumori A. Nuclear factor- κ B is a prime candidate for the diagnosis and control of inflammatory cardiovascular disease. *Eur Cardiol Rev*. 2023;18:e40.
24. Ong SG, Hausenloy DJ, Murphy DA, et al. HIF-1 reduces ischaemia-reperfusion injury in the heart by targeting the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res*. 2014;104(1):24-36.
25. Jiang Z. Mechanism research of *Salvia miltiorrhiza* on treating myocardial ischemia reperfusion injury according to network pharmacology combined with molecular docking technique. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(48):e28132. doi:10.1097/MD.00000000000028132