

葛根素对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展

贾亚倩¹, 王慧², 赵振营², 曹月娟^{2*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617

2. 天津市人民医院, 天津 300121

摘要: 急性心肌梗死是临床上常见心血管系统危急重症, 但再灌注过程往往导致心肌缺血再灌注损伤。葛根素是一种从葛根中提取的异黄酮化合物, 药理作用广泛, 可通过抗氧化应激、抗炎、抑制自噬反应、抑制铁死亡等机制减轻心肌缺血再灌注损伤。总结了葛根素保护心肌缺血再灌注损伤的作用机制, 以期为葛根素临床治疗急性心肌梗死提供参考。

关键词: 葛根素; 心肌缺血再灌注损伤; 保护作用; 氧化应激; 抗炎; 自噬; 铁死亡

中图分类号: R285; R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)04-1067-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.044

Research progress on protection of puerarin against myocardial ischemia-reperfusion injury

JIA Yaqian¹, WANG Hui², ZHAO Zhenying², CAO Yuejuan²

1. School of Graduate, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

Abstract: Acute myocardial infarction is a common critical condition of the cardiovascular system in clinical practice, but the reperfusion process often leads to myocardial ischemia-reperfusion injury. Puerarin is an isoflavone compound extracted from *Puerariae Radix*, with a wide range of pharmacological effects. Puerarin can alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury through mechanisms such as anti-oxidative stress, anti-inflammatory response, inhibition of autophagy, and inhibition of ferroptosis. This article summarizes the mechanism of puerarin in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury, in order to provide reference for the clinical treatment of acute myocardial infarction with puerarin.

Key words: puerarin; ischemia reperfusion injury; protection; oxidative stress; anti-inflammatory response; autophagy; ferroptosis

急性心肌梗死是临床上常见心血管系统危急重症, 临床上主要通过溶栓治疗或经皮冠状动脉介入治疗, 减少心肌梗死面积, 防止病情进一步发展甚至死亡。然而, 临床研究和动物实验发现, 随着血运重建、心脏的功能和结构并未恢复, 反而进一步加重损伤, 这被称为心肌缺血再灌注损伤^[1]。心肌缺血再灌注损伤可导致心律失常、心肌梗死面积扩大、心脏功能减退、冠脉微血管功能障碍^[2]。因此预防心肌缺血再灌注损伤是预防心脏损伤的重要因素。心肌缺血再灌注损伤与多种病理、生理特征相关, 包括钙超载、氧化应激、内皮功能障碍、铁死亡、线粒体功能障碍、心肌细胞凋亡和自噬^[3]。

目前尚无有效的防治心肌缺血再灌注损伤的方法。葛根素是一种从葛根中提取的异黄酮化合物, 药理作用广泛, 在临床上用于治疗多种疾病, 包括心脑血管疾病、糖尿病及其并发症、骨坏死、阿尔茨海默病和子宫内膜异位症等^[4]。多项临床前研究表明, 葛根素通过减少梗死面积、改善冠状动脉血流量、改善心肌耗氧量和减少炎症来预防心肌缺血再灌注损伤^[5]。既往研究表明, 葛根素的保护作用与对氧化应激、炎症反应、自噬、铁死亡的调控作用相关^[6]。因此本文总结了葛根素保护心肌缺血再灌注损伤的作用机制, 以期为葛根素临床治疗急性心肌梗死提供参考。

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 天津市“131”创新型人才培养工程项目(2016)

作者简介: 贾亚倩, 女, 硕士研究生。E-mail: 1732558081@qq.com

*通信作者: 曹月娟, 女, 主任医师, 医学博士, 硕士研究生导师, 从事心血管病内科临床工作。E-mail: drcyj@aliyun.com

1 抗氧化应激

氧化应激是由氧化剂与抗氧化防御系统之间的失衡引起的。低水平的氧自由基和氧化剂在生理状态下存在于细胞中,参与调节细胞的稳态、存活、有丝分裂、分化和信号传导等过程。活性氧(ROS)过量产生通常对细胞有毒性,对细胞中蛋白质、DNA 和脂质造成损害。氧化应激致心肌缺血再灌注损伤的主要原因是 ROS 大量产生,导致心肌细胞损伤增加,导致细胞死亡^[7]。在再灌注过程中,随着血流恢复,心肌组织被重新氧合,在最初的几分钟内 ROS 大量生成,是导致心肌缺血再灌注损伤的潜在致病机制之一^[8]。因此减少氧化应激是防治心肌缺血再灌注损伤的一种策略,待进一步研究。

已有体内和体外实验证明葛根素具有抗氧化应激功能^[9-10]。有实验表明,心肌缺血再灌注损伤可导致内源性抗氧化剂超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平降低,并破坏抗氧化防御系统,导致细胞氧化应激^[11]。1 项动物实验证实,葛根素可以减弱缺血再灌注诱导的 ROS 产生,对大鼠原代心肌细胞中的抗氧化剂 SOD 和 GSH-Px 有促进作用^[12]。另一项体外实验也证明,缺氧复氧模拟心肌缺血再灌注损伤导致 SOD 活性以及 CAT、GSH-Px 水平降低,用葛根素 200 $\mu\text{mol/L}$ 预处理 H9c2 心肌细胞 1 h 后在进行缺氧复氧处理,可显著提高细胞的 SOD 活性、CAT 和 GSH-Px 水平,提示葛根素对心肌缺血再灌注损伤后抗氧化防御系统的促进作用,进而降低内源性 ROS 的生成,显著减弱心肌缺血再灌注诱导的 H9c2 细胞氧化应激反应^[13]。此外,有报道称 mir-21 过表达可减轻氧化应激诱导的心肌细胞凋亡^[14]。研究也证实,转染敲低 mir-21 的表达可通过增加 ROS 的产生来诱导细胞凋亡,而葛根素 200 $\mu\text{mol/L}$ 预处理 H9c2 心肌细胞 1 h 后可以逆转效果,表现出来对 ROS 的抑制作用^[13]。这些实验表明,葛根素通过抑制氧化应激过程对心肌缺血再灌注诱导的细胞损伤和凋亡起到保护作用。葛根素的另一个保护机制可能涉及核因子红细胞 2 相关因子 2(Nrf2)蛋白。Nrf2 处于氧化应激的中心位置,可调控多种抗氧化酶基因的表达,这些酶能够促进抗氧化应激。实验表明,Nrf2 缺乏的小鼠在心肌缺血再灌注损伤期间表现出比其他小鼠更加严重的氧化应激和心肌损伤^[15]。1 项体内实验表明,用葛根素 100 mg/kg 喂养大鼠 7 d,发现 Nrf2 表达显著升高,

而 ROS 产生大量减少;同一项体外实验也证实,用葛根素 250 nmol/L 预处理心肌细胞 3 h 可以逆转缺氧复氧造成心肌细胞中 Nrf2 表达水平的下降,从而逆转 SOD 活性以及 CAT 和 GSH-Px 的低水平,以达到抑制 ROS 生成的作用^[16]。因此葛根素可通过不同途径、不同通路发挥抗氧化应激作用。

2 抗炎

炎症反应贯穿于心肌缺血再灌注全程,通常与多种发病机制相互影响、共同作用。在正常情况下,炎症是机体的一种积极防御机制,但在病理情况下,炎症的延长或失调与心血管疾病、动脉粥样硬化等多种疾病的发病密切相关。心肌细胞在缺血缺氧的状态下,大量释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL)-6 等炎性物质,随着再灌注的产生,炎症反应变得更严重^[17]。

有文献显示,葛根素已被证明可以抑制炎症介质,包括 IL-6、IL-2、诱导型 NO 合成酶(iNOS)、核因子- κB (NF- κB)等的表达^[18]。炎症小体的激活是引发炎症的重要机制,众所周知,NF- κB 是一种重要的炎症转录因子,广泛存在于真核细胞中,参与许多细胞凋亡相关基因的转录调控。有研究报道,NF- κB 在心血管疾病中不可或缺,并且在缺血的早期发病机制中被激活^[19]。葛根素可以通过下调 NF- κB 通路激活 TNF 信号传导来抑制炎症小体成分的转录,从而对调节炎症应激有至关重要的作用^[20]。1 项动物研究表明,用葛根素 100 mg/kg 治疗后明显减少了异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌细胞的炎症损伤,降低了 IL-1 β 、TNF- α 基因转录水平,显著抑制 IL-6 的表达,并证实了葛根素通过作用于 NF- κB 信号通路的机制抑制促炎因子的产生^[21]。

另一信号通路沉默信息调节因子 1(SIRT1)也参与心脏保护。越来越多的证据表明,心肌缺血再灌注损伤后组织中 SIRT1 表达降低,而 SIRT1 过表达可减少心肌缺血再灌注损伤^[22]。1 项动物实验表明,葛根素 100 mg/kg 喂养小鼠后进行心肌缺血再灌注处理,小鼠的心肌梗死面积、血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平和凋亡细胞显著降低,且小鼠心脏结构损伤和功能障碍也得到改善^[5]。此外,SIRT1 调节许多下游因子,如 NF- κB ,据报道,SIRT1 抑制 NF- κB 磷酸化,表明 SIRT1 具有抗炎作用^[22]。各项实验结果表明葛根素在心肌缺血再灌注中起保护作用,此作用是通过调节 SIRT1/NF- κB 通路减弱了心肌缺血再灌注诱导的炎症反应实现的,葛根

素增加了心肌缺血再灌注后心肌细胞的活力,并抑制炎症,在分子水平上这也恰恰与 NF- κ B 通路的失活有关。另一项大鼠实验也证实,葛根素预处理减弱了心脏结构恶化和炎症反应^[23]。因此葛根素可通过抑制炎症因子分泌和减少炎症通路激活来抑制炎症反应,从而保护心脏免受缺血再灌注损伤。

3 抑制自噬反应

自噬是一种细胞内保护机制,受 Bcl-2、Beclin-1、LC3II 等多种蛋白调控。有研究表明,自噬参与了心肌缺血再灌注损伤的机制^[24]。自噬是哺乳动物细胞降解大分子和细胞器的过程,对细胞内稳态至关重要,在各种应激条件下,自噬被激活以缓解不良反应。研究表明,自噬通过清除蛋白质和恢复细胞 ATP 水平在心肌缺血期间发挥保护作用,然而,在再灌注阶段,心肌细胞自噬过度增加又成为一种不良反应,导致进一步的心肌损伤和细胞死亡^[25]。因此,调控自噬可能被认为是一种缓解心肌缺血再灌注的新方法

体外实验证实^[26],在缺氧复氧前 2 h 将葛根素 50、100、200 μ mol/L 作用于大鼠心肌细胞,与对照组比,缺氧复氧组细胞活力显著降至 $(38.4 \pm 2.8)\%$,与缺氧复氧组比,经 50、100、200 μ mol/L 葛根素预处理后,细胞活力显著提高 15.2%~22.5%,其中 200 μ mol/L 组增幅最大,与 50 μ mol/L 葛根素预处理组比,细胞活力显著提高。3-MA 是一种经典的自噬抑制剂,通过抑制 III PI3K 来阻断自噬体的形成,用 200 μ mol/L 葛根素预处理心肌细胞后,在缺氧复氧模型中进行测试,与缺氧复氧组相比,3-MA 治疗显著提高心肌细胞活力,这与葛根素预处理后观察到的效果相似。这些结果提示心肌缺血再灌注损伤过程中的自噬可能导致细胞死亡。

葛根素可促进心肌缺血再灌注后大鼠原代心肌细胞 Bcl-2 相关凋亡基因(BAG3)的表达,BAG3 是参与心肌细胞内稳态的重要蛋白,葛根素对 BAG3 的表达有剂量相关性,200 μ mol/L 葛根素预处理后心肌细胞中 BAG3 的表达比缺氧复氧组高约 2 倍,BAG3 过表达可刺激心肌缺血再灌注后心肌细胞的自噬,表现出对心肌缺血再灌注在细胞活力和凋亡中的保护作用^[27]。另一项实验证实,葛根素预处理也可以通过 Akt 信号通路抑制自噬来减弱心肌缺血再灌注损伤^[26]。在缺血再灌注过程中,葛根素还可以下调蛋白 Beclin-1、LC3II 和细胞色素 C 的表达水平,从而减少过度自噬和细胞凋亡,还能通

过调节心肌细胞的自噬相关基因抑制自噬,促进心肌细胞活性,抑制细胞凋亡,降低乳酸脱氢酶(LDH)、MDA 含量,减轻心肌损伤^[24]。

自噬在心肌缺血再灌注中起着重要作用,其作用是双向的,在心脏病理学中,自噬过度或不足都可能会损害心肌。自噬不足会导致代谢产物积累,过度自噬会导致自噬细胞凋亡^[24,27]。只有当自噬适中时,才会对细胞起到保护作用,这与中医理论中的阴阳自调不谋而合。近年来研究发现,葛根素既能抑制自噬改善心肌缺血再灌注损伤,又能通过促进自噬保护心肌细胞^[28],造成这种差异的原因目前尚不得而知,但葛根素可以通过调节自噬减少心肌缺血再灌注损伤,这是毫无疑问的。这为后续研究指明方向,可以利用适度葛根素调节自噬治疗心肌缺血再灌注损伤,充分发挥中药治疗靶点、调控和不良反应小特点,并进一步探索自噬调控缺血再灌注机制,选择性抑制或激活自噬减少心肌损伤,将成为一种新的治疗方法。

4 抑制铁死亡

与既往报道的程序性细胞死亡形式不同,铁死亡是一种铁相关性细胞死亡形式,伴有大量铁积累和脂质过氧化^[29]。铁死亡已被证明存在于多种疾病病理过程中,如癌症^[30]、脑部疾病^[31]、肾脏疾病^[32]和心肌缺血再灌注损伤^[33]。对于一些铁死亡易感肿瘤,铁死亡的激活可能是一种治疗思路^[34]。但在心脏组织中,却需要抑制可能导致心血管疾病的铁死亡。临床数据表明,铁是心肌缺血再灌注后左心室重构的重要独立危险因素^[35-36]。研究发现,缺血再灌注损伤引发了心肌细胞中铁的积累,这反过来又通过诱导脂质过氧化物的产生来破坏脂质膜,用铁死亡特异性抑制剂 Fer-1 治疗可显著减小心肌梗死面积,并改善心脏功能,这表明在缺血再灌注期间心肌中发生了铁死亡^[37]。因此,靶向铁死亡可能是预防心肌缺血再灌注损伤的潜在策略。

有研究表明,葛根素 80 μ mol/L 预处理 24 h 可以逆转药物诱导铁死亡后心肌细胞脂质过氧化物、谷胱甘肽过氧化物水平降低,这些都是铁死亡的发生条件,并减轻心肌缺血再灌注模型中的组织学损伤;同样一项体内实验证实,在心肌缺血再灌注造模前 24、2 h 分别予葛根素 100 mg/kg 预处理小鼠,给药组小鼠的心肌梗死面积小于单纯心肌缺血再灌注组,表明葛根素预处理可减轻心肌损伤,并保留心脏功能^[4]。另一项葛根素用于心脏的实验中,

在心肌缺血再灌注损伤模型中评估了葛根素对铁稳态和脂质过氧化的影响,这是铁死亡的两个关键特征。结果表明,葛根素在体内和体外均能缓解铁过载,减少 ROS、脂质过氧化物的产生,促进缺血再灌注损伤后谷胱甘肽的合成,进而减少细胞凋亡。葛根素大大减轻了缺血再灌注的不利影响,包括细胞活力、线粒体完整性的改善以及氧化应激标志物 ROS、脂质过氧化的减少^[38]。有研究发现葛根素可以有效消除铁死亡激活剂的表达,对缺血再灌注诱导的心肌损伤起到保护作用,用葛根素 100 mg/kg 处理大鼠 1 周后,检测到给药组大鼠心肌中铁死亡激活剂显著低于模型组,同样小鼠心肌中铁含量也明显降低,此实验证实了葛根素通过抑制铁死亡在心肌损伤中起到关键作用^[39]。这些发现表明葛根素作为以缺血性细胞损伤为特征的疾病的治疗剂的潜力,突出了进一步临床探索的必要性。

5 结语

葛根素具有广泛的药理作用,对心肌损伤后的氧化应激、炎症反应、自噬反应、铁死亡都具有一定的调控作用。葛根素也可通过调控各种损伤反应的上游信号通路、蛋白改善心肌缺血再灌注造成的心肌损伤。也有越来越多的实验证据表明葛根素在治疗心脏缺血再灌注损伤方面具有很大的前景。但是对于葛根素用于心血管疾病也存在一些局限性,上述研究均是针对动物和体外实验研究报道葛根素的药理作用。因此,需要精心设计多中心、大样本、随机对照试验来评估葛根素对缺血性心肌病的疗效和不良反应。另外,葛根素作为具有重要应用前景的心血管疾病的潜在治疗药物,应进一步开展代谢组学、蛋白质组学、基因组学和网络药理学研究,阐明其药理活性和分子机制,以待未来开发出更有效的葛根素制剂,用于预防和治疗心血管疾病,如心肌缺血再灌注损伤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li T, Tan Y, Ouyang S, He J, *et al.* Resveratrol protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via attenuating ferroptosis [J]. *Gene*, 2022, 808:145968.
- [2] Wang F, Gao Q, Yang J, *et al.* Artemisinin suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury via NLRP3 inflammasome mechanism [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474(1-2):171-180.
- [3] Mokhtari-Zaer A, Marefati N, Atkin S L, *et al.* The protective

role of curcumin in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1): 214-222.

- [4] Ding Y, Li W, Peng S, *et al.* Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46(4): 524-532.
- [5] Wang Z K, Chen R R, Li J H, *et al.* Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation and the NLRP3 inflammasome: The role of the SIRT1/NF-kappaB pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt B): 107086.
- [6] Park T J, Park J H, Lee G S, *et al.* Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 835.
- [7] Wu X, Li Y, Zhang S, *et al.* Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease [J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3052-3059.
- [8] Zhao W K, Zhou Y, Xu T T, *et al.* Ferroptosis: Opportunities and challenges in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9929687.
- [9] Wang T, Liu Y, Huang C, *et al.* Puerarin promotes MIN6 cell survival by reducing cellular reactive oxygen species [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 7281-7286.
- [10] Zhou X, Bai C, Sun X, *et al.* Puerarin attenuates renal fibrosis by reducing oxidative stress induced-epithelial cell apoptosis via MAPK signal pathways *in vivo* and *in vitro* [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 423-431.
- [11] Zuo L, Zhou T, Pannell B K, *et al.* Biological and physiological role of reactive oxygen species--the good, the bad and the ugly [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 214(3): 329-348.
- [12] Zhou T, Prather E R, Garrison D E, *et al.* Interplay between ROS and antioxidants during ischemia-reperfusion injuries in cardiac and skeletal muscle [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 417.
- [13] Xu H X, Pan W, Qian J F, *et al.* MicroRNA-21 contributes to the puerarin-induced cardioprotection via suppression of apoptosis and oxidative stress in a cell model of ischemia/reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 719-727.
- [14] Wei C, Li L, Kim I K, *et al.* NF-kappaB mediated miR-21 regulation in cardiomyocytes apoptosis under oxidative stress [J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(3): 282-291.
- [15] Calvert J W, Jha S, Gundewar S, *et al.* Hydrogen sulfide mediates cardioprotection through Nrf2 signaling [J]. *Circ Res*, 2009, 105(4): 365-374.
- [16] Zhang Q, Yao M, Qi J, *et al.* Puerarin inhibited oxidative stress and alleviated cerebral ischemia-reperfusion injury

- through PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1134380.
- [17] Zhang D, Wu H, Liu D, *et al.* Research progress on the mechanism and treatment of inflammatory response in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Heart Surg Forum*, 2022, 25(3): E462-E468.
- [18] Dang X, Du G, Hu W, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha/HSF1 axis effectively alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via suppressing oxidative stress and inflammatory response [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 544-551.
- [19] Xu S, Tao D. Leptin alleviates inflammatory response in myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 8707061.
- [20] Hou B, Zhao Y, Qiang G, *et al.* Puerarin mitigates diabetic hepatic steatosis and fibrosis by inhibiting TGF-beta signaling pathway activation in type 2 diabetic rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 4545321.
- [21] Li X, Yuan T, Chen D, *et al.* Cardioprotective effects of puerarin-V on isoproterenol-induced myocardial infarction mice is associated with regulation of PPAR-epsilon/NF-kappaB pathway [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3322.
- [22] Li X, Wang J, Yan J, *et al.* Additive renal protective effects between arctigenin and puerarin in diabetic kidney disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116107.
- [23] Fan C, Wang Q, Chen Y, *et al.* Puerarin from *Pueraria lobate* attenuates ischemia-induced cardiac injuries and inflammation *in vitro* and *in vivo*: The key role of miR-130a-5p/HMGB2 pathway [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 101(4): 952-961.
- [24] Han Y, Wang H, Wang Y, *et al.* Puerarin protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury by upregulating lncRNA ANRIL and inhibiting autophagy [J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 385(3): 739-751.
- [25] Ma S, Wang Y, Chen Y, *et al.* The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 271-276.
- [26] Tang H, Song X, Ling Y, *et al.* Puerarin attenuates myocardial hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting autophagy via the Akt signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3747-3754.
- [27] Ma Y, Gai Y, Yan J, *et al.* Puerarin attenuates anoxia/reoxygenation injury through enhancing Bcl-2 associated athanogene 3 expression, a modulator of apoptosis and autophagy [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 977-983.
- [28] Gao M, Zhang Z, Lai K, *et al.* Puerarin: A protective drug against ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 927611.
- [29] Li J, Cao F, Yin H L, *et al.* Ferroptosis: Past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [30] Li LX, Guo F F, Liu H, *et al.* Iron overload in alcoholic liver disease: Underlying mechanisms, detrimental effects, and potential therapeutic targets [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(4): 201.
- [31] Wang K, Chen X Z, Wang Y H, *et al.* Emerging roles of ferroptosis in cardiovascular diseases [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 394.
- [32] Li W, Li W, Leng Y, *et al.* Ferroptosis is involved in diabetes myocardial ischemia/reperfusion injury through endoplasmic reticulum stress [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(2): 210-225.
- [33] Li G, Li J, Shao R, *et al.* FUNDC1: A promising mitophagy regulator at the mitochondria-associated membrane for cardiovascular diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 788634.
- [34] Mou Y, Wang J, Wu J, *et al.* Ferroptosis, a new form of cell death: Opportunities and challenges in cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 34.
- [35] Kobayashi M, Suhara T, Baba Y, *et al.* Pathological roles of iron in cardiovascular disease [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(9): 1068-1076.
- [36] Baba Y, Higa J K, Shimada B K, *et al.* Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(3): H659-H668.
- [37] Miotto G, Rossetto M, Di Paolo M L, *et al.* Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1 [J]. *Redox Biol*, 2020, 28: 101328.
- [38] Wang X, He K, Ma L, *et al.* Puerarin attenuates isoproterenol-induced myocardial hypertrophy via inhibition of the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(4): 306.
- [39] Zhou B, Zhang J, Chen Y, *et al.* Puerarin protects against sepsis-induced myocardial injury through AMPK-mediated ferroptosis signaling [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(8): 3617-3632.