

白藜芦醇防治心肌缺血再灌注损伤药理作用的研究进展

黄炜涵^{1,2}, 裴芳^{2*}

1. 赣南医科大学 第一临床医学院, 江西 赣州 341000

2. 广东省人民医院赣州医院(赣州市立医院) 心血管内科, 江西 赣州 341000

摘要: 心肌缺血再灌注的病机复杂, 减轻心肌缺血再灌注损伤对改善预后具有积极意义。白藜芦醇是一种天然多酚类化合物, 可通过降低心肌炎性损伤、减轻心肌细胞的氧化应激损伤、抑制心肌细胞凋亡、抑制心脏神经重塑的发生发挥减轻心肌缺血再灌注损伤的作用。总结了白藜芦醇防治心肌缺血再灌注损伤的药理作用研究进展, 为白藜芦醇的临床运用提供依据。

关键词: 白藜芦醇; 心肌缺血再灌注损伤; 炎性损伤; 氧化应激; 神经重塑

中图分类号: R965; R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)05-1308-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.035

Research progress on pharmacological effects of resveratrol in preventing and treating myocardial ischemia-reperfusion injury

HUANG Weihang^{1,2}, PEI Fang²

1. First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

2. Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital Ganzhou Hospital (Ganzhou Municipal Hospital), Ganzhou 341000, China

Abstract: The pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion is complex, and reducing myocardial ischemia-reperfusion injury has positive implications for improving prognosis. Resveratrol is a natural polyphenolic compound, and can alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury by reducing myocardial inflammatory injury, alleviating oxidative stress damage to myocardial cells, inhibiting myocardial cell apoptosis, and suppressing the occurrence of cardiac neural remodeling. This article summarizes the pharmacological research progress of resveratrol in preventing and treating myocardial ischemia-reperfusion injury, providing a basis for the clinical application of resveratrol.

Key words: resveratrol; myocardial ischemia-reperfusion injury; inflammatory injury; oxidative stress damage; neural remodeling

急性心肌梗死早期治疗重点是恢复缺血危险区的血流, 以尽量减少不可逆的心肌组织损伤, 通过溶栓、冠状动脉搭桥或经皮冠状动脉介入治疗进行血运重建和早期再灌注, 但心肌缺血再灌注可造成心肌继发性损伤^[1]。心肌缺血再灌注的病机复杂, 与炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡、钙超载、心肌重塑等多种机制有关, 减轻心肌缺血再灌注损伤对改善预后具有积极意义^[2]。目前临床减轻心肌缺血再灌注损伤的常用药物包括环孢素 A、阿司匹林、阿托伐他汀钙、依达拉奉等, 作用机制单一, 整体疗效欠佳^[3]。白藜芦醇是一种天然多酚类化合

物, 具有神经保护、心脏保护、肾脏保护、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗衰老、调节肠道菌群等药理作用, 临床可用于肿瘤、心脑血管、神经系统等疾病的治疗^[4]。既往已有白藜芦醇用于心肌缺血再灌注损伤的报道^[5]。近年来随着白藜芦醇研究的深入, 其在我心肌缺血再灌注损伤的价值被进一步证实。白藜芦醇可通过降低心肌炎性损伤、减轻心肌细胞的氧化应激损伤、抑制心肌细胞凋亡、抑制心脏神经重塑的发生发挥减轻心肌缺血再灌注损伤的作用。本文总结了白藜芦醇防治心肌缺血再灌注损伤的药理作用研究进展, 为白藜芦醇的临床运用提供依据。

收稿日期: 2025-03-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82360089); 江西省自然科学基金重点项目(20232ACB206002); 赣州市科技计划项目(2023LNS26784)

作者简介: 黄炜涵(2001—), 男, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病。E-mail: 13626920350@163.com

***通信作者:** 裴芳(1981—), 女, 主任医师, 博士, 研究方向为心血管疾病。E-mail: gypeifang@163.com

1 降低心肌炎性损伤

1.1 调控沉默信息调节因子 1/核因子- κ B (SIRT1/NF- κ B) 信号通路

SIRT-1 是调节细胞氧化应激和炎症反应的关键酶,通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活减轻炎症反应,减轻心肌损伤^[6]。何忠开等^[7]使用 10 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌梗死大鼠,通过调控 SIRT1/NF- κ B 信号通路降低白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 蛋白表达,减轻心肌炎性损伤。Han 等^[8]使用 20 mmol/L 白藜芦醇干预缺氧诱导的心肌细胞,通过下调 miR-30d-5p 表达靶向抑制 SIRT1/NF- κ B 活化,显著降低心肌细胞炎性损伤,保护心肌细胞免受缺氧损伤。王瑞等^[9]使用 20 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌缺血再灌注大鼠,通过激活 SIRT1 信号通路抑制 NF- κ B 通路,降低血肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)水平,减轻炎症反应,缩小心肌梗死面积,改善大鼠心功能。

1.2 抑制 Tol 样受体 4 (TLR4) /NF- κ B 信号通路的活化

TLR4 激活后,其下游的髓样分化因子 88 (MyD88)等接头蛋白被招募,激活一系列的信号级联反应,导致 NF- κ B 的激活,调控多种炎症因子的表达,加重心肌炎性损伤^[10]。Mao 等^[11]使用 2 mg/kg 白藜芦醇治疗结扎左冠状动脉建立心肌缺血再灌注大鼠,通过激活 cGMP/NO 信号通路抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的活化,抑制 NALP3 炎症体、IL-1 β 、IL-18 的表达,减少心肌细胞的炎症损伤,缩小了脑梗死面积,提高了心功能。胡东等^[12]使用 15 mg/kg 白藜芦醇治疗冠状动脉结扎建立的心肌缺血再灌注大鼠,可通过降低炎症反应降低血清和心肌组织中 TNF- α 、IL-6、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、基质金属蛋白酶(MMP)-9 的表达,改善心肌的收缩功能,减少心肌细胞损伤和坏死。

1.3 抑制 c-fos 通路的激活

c-fos 是即刻早期基因,在心肌缺血再灌注时呈高表达,可引发炎症反应,损伤心肌细胞^[13]。李成军等^[14]使用 10 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌梗死大鼠,通过抑制心肌组织中 p-ERK/ERK 和 c-fos 的蛋白的表达,抑制 c-fos 通路的激活,降低 CK-MB、LDH 的水平,减轻心肌炎性损伤,改善心功能。

2 减轻心肌细胞的氧化应激损伤

2.1 上调 DJ-1 蛋白表达

线粒体复合体 I 是线粒体中活性氧(ROS)产

生的主要场所,DJ-1 通过与线粒体复合体 I 亚基结合,保护线粒体复合体 I 的活性,以减轻心肌氧化应激损伤^[15]。任建民等^[16]使用 20 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌缺血再灌注大鼠的研究发现,白藜芦醇上调 DJ-1 蛋白表达,促进其在线粒体的转位,保护线粒体复合体 I 的活性,提高超氧化歧化酶(SOD)活性,降低丙二醇(MDA)、LDH 的含量和 ROS 的产生,减少氧化应激损伤,缩小梗死面积,改善心功能。Wu 等^[17]使用 20、40 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌缺血再灌注大鼠的研究证实,白藜芦醇可通过增强 DJ-1/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)的信号通路提高 SOD 的活性,降低 MDA 的水平,显著减轻心肌细胞氧化应激损伤。Liu 等^[18]使用 5 μ mol/L 白藜芦醇干预 H9c2 心肌缺血再灌注损伤细胞的研究证实,白藜芦醇可通过激活 DJ-1 调节促分裂原活化的蛋白激酶激酶激酶/c-Jun 氨基端激酶(MEKK1/JNK)通路,减轻心肌缺血再灌注引起的心肌细胞过度自噬,继而显著减轻心肌损伤。

2.2 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) /Nrf2 信号通路

Nrf2 是 PI3K/Akt 信号通路下游重要抗氧化转录因子,能够结合抗氧化反应元件(ARE),促进血红素加氧酶-1(HO-1)等多种抗氧化蛋白表达,增强抗氧化能力,减少氧自由基对心肌细胞损伤^[19]。李丹等^[20]使用 20 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌缺血再灌注大鼠的研究发现,白藜芦醇激活 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路,上调 HO-1 的表达,降低血清和心肌组织中的 MDA 的活性,提高 SOD 升高,增强抗氧化能力,减少氧自由基对心肌细胞的损伤,缩小梗死面积。邓颖等^[21]使用 20 mg/kg 白藜芦醇处理后可激活 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路,上调心肌缺血再灌注大鼠心肌组织和血清中 HO-1 表达,降低 MDA 活性和提高 SOD 活性,显著减轻心肌氧化应激损伤。

2.3 抑制铁死亡

铁死亡的基本特征为细胞内铁离子过载和脂质过氧化物的积累,缺血再灌注损伤会导致细胞内铁离子的代谢失衡,增加铁离子的积累,促进铁死亡进程,加重心肌氧化应激损伤^[22]。孙加燕等^[23]使用 5、15、30 mg/kg 白藜芦醇治疗结扎冠状动脉左前降支建立心肌缺血再灌注大鼠,通过抑制心肌细胞的铁摄取、促进铁代谢,抑制铁蛋白自噬,降低心肌细胞内铁离子水平,显著降低 ROS 含量,减轻心肌氧化应激损伤。Hu 等^[24]使用 50 mg/kg 白藜芦

醇 ig 心肌缺血再灌注小鼠,可抑制电压依赖性阴离子通道蛋白 1/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (VDAC1/GPX4) 通路,减少铁过载、脂质过氧化和 ROS 生成,维持线粒体完整性,保护心肌细胞免受缺血再灌注诱导的铁死亡。Liu 等^[25]使用 20 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌梗死大鼠,通过调节 KAT5/GPX4 信号通路提高谷胱甘肽 (GSH) 的水平,降低 MDA、ROS、铁离子的水平,抑制铁死亡的发生,减轻心肌细胞的氧化应激损伤和死亡。Li 等^[26]使用 50 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌缺血再灌注大鼠的,可通过调节特异性肽酶 19/Bcln1 的表达降低 GPX4、铁蛋白重链 1 表达,诱导自噬来抑制铁死亡,降低细胞内铁离子水平,上调 SOD 活性,下调 MDA 表达,减轻心肌细胞的氧化损伤。

2.4 激活 SIRT1 的活性

SIRT1 通过去乙酰化作用激活抗氧化酶如 SOD、过氧化氢酶 (CAT),清除过多的 ROS,减轻氧化应激损伤^[27]。Li 等^[28]使用 100 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇治疗大鼠心肌缺血再灌注损伤细胞的研究发现,白藜芦醇通过上调 SIRT1 的表达减轻线粒体膜去极化,降低 LDH 的释放,进而减轻线粒体介导的氧化应激反应。Xu 等^[29]使用 50 mmol/L 白藜芦醇干预心肌缺氧/再氧合 H9c2 细胞的研究发现,白藜芦醇可通过上调 DJ-1 表达激活 SIRT1 的活性和降低 p53 的乙酰化,降低 LDH 释放,减轻心肌细胞凋亡。

2.5 激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 相关信号通路

AMPK 信号通路激活后,通过磷酸化 SIRT1,增强其去乙酰化活性,进而激活叉头框蛋白 O1 (FOXO1),FOXO1 上调抗氧化酶 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 的表达,减轻心肌细胞氧化应激损伤^[30]。Li 等^[31]使用 30 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌缺血再灌注小鼠,通过激活 AMPK/SIRT1-FOXO1 信号通路上调 SOD 的活性,下调 ROS、MDA 的水平,降低心肌细胞的氧化应激损伤,缩小小鼠心肌梗死面积,改善心功能。Xu 等^[32]使用 20 mg/kg 白藜芦醇治疗结扎左冠状动脉前降支建立的心肌缺血再灌注大鼠,可通过激活 AMPK/p38/Nrf2 信号通路上调 SOD、GSH 表达,降低 CK-MB、LDH、ROS 水平,减轻氧化应激,保护心肌细胞免受再灌注损伤。徐楠等^[33]使用 5、10、25、20、30、40 mg/kg 白藜芦醇治疗急性心肌梗死大鼠,可通过提高 SOD 的水平降低 MDA、CK、LDH 水平,增强抗氧化能

力,显著缩小心肌梗死面积,改善大鼠心功能。

2.6 增强一氧化氮 (NO) 依赖机制

NO 依赖机制通过增加 NO 的分泌,激活抗氧化酶的活性,减少 ROS 的生成,减轻心肌氧化应激损伤^[34]。Kazemirad 等^[35]使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预大鼠分离的心肌缺血再灌注心脏,可通过增加心肌释放的一氧化氮依赖机制以提高 SOD、GPx、CAT 的活性,增强心肌的抗氧化能力,显著降低 CK-MB、LDH 的水平,改善心脏的泵血功能。

2.7 抑制基质相互作用分子 2 (STIM2) 的表达

STIM2 通过调控钙离子内流进一步加剧氧化应激,导致心肌细胞损伤^[36]。李静等^[37]使用 50 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌缺血再灌注大鼠,通过增加心肌组织中 miR-20b-5p 的表达靶向抑制 STIM2 的表达,减少线粒体钙超载,降低 ROS 水平,增加 MMP 和 ATP 水平,减轻线粒体损伤,改善线粒体功能,减轻心肌缺血再灌注损伤。

3 抑制心肌细胞凋亡

3.1 激活 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路的激活可以促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,同时抑制凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 和半胱天冬酶 (Caspase)-3 的活性,减少心肌细胞的凋亡,减轻心肌损伤^[38]。张显纯等^[39]使用 30 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌梗死大鼠的研究发现,白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt 通路调控多种凋亡相关蛋白的表达,抑制线粒体凋亡途径,降低血清 CK-MB、肌钙蛋白 (cTnT) 的水平,显著减轻心肌缺血再灌注引起的心肌细胞损伤和凋亡。Yu 等^[40]使用 1、2、4 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预心肌缺血再灌注损伤细胞的研究发现,白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt 信号通路降低 Bax、Caspase-3 的表达,提高 Bcl-2 的表达,减轻氧化应激,抑制细胞凋亡,保护心肌细胞免受损伤。颜仁梁等^[41]使用 10、20、30 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌梗死大鼠的研究发现,白藜芦醇通过上调 GDF-15 的表达激活 PI3K/Akt 信号通路,调节细胞凋亡相关蛋白的表达,减少心肌细胞凋亡,以浓度相关性降低血清 CK-MB、LDH 的水平,降低大鼠的心肌梗死死亡率。

3.2 激活 PI3K/Akt/糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β) 信号通路

PI3K/Akt 信号通路激活,通过磷酸化 GSK-3 β 使其失活,进一步减少了细胞凋亡发生^[42]。Li 等^[43]使用 25 mg/kg 白藜芦醇治疗冠状动脉微栓塞建立

的急性心肌梗死大鼠的研究发现,白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路,降低 *Bax*、*Caspase-3* 基因的表达,提高 *Bcl-2* 的表达,降低血清心肌损伤标志物的水平,抑制心肌细胞凋亡,改善心功能。Tian 等^[44]使用 50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预大鼠心肌缺血再灌注损伤模型的研究发现,白藜芦醇可激活 Akt/GSK-3 β 信号通路,减少 VDAC1、*Bax* 的结合,增加 VDAC1、己糖激酶 2 (HK2) 的结合,以减少心肌细胞凋亡,保护心肌细胞。

3.3 调节 PI3K/Akt/内皮型 NO 合成酶 (eNOS) 通路相关蛋白的磷酸化

PI3K/Akt 信号通路的激活可以促进 eNOS 的磷酸化,增加 NO 的生成,通过多种机制抑制细胞凋亡,减少心肌细胞的死亡^[45]。Zhang 等^[46]使用 20 mg/kg 白藜芦醇治疗结扎左冠状动脉前降支急性心肌梗死大鼠的研究发现,白藜芦醇通过调节 PI3K/Akt/eNOS 通路相关蛋白的磷酸化将心肌细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,显著降低细胞凋亡率和提高细胞增殖率,减轻心肌坏死细胞、细胞收缩、折光性增强和细胞间隙增大的病理改变。

3.4 调控 Akt/c-Jun 氨基端激酶 3 (JNK3) / Caspase-3 信号通路

Akt 的激活能够通过多种机制抑制 JNK3 的活性,减少其对细胞凋亡的促进作用,还能够通过调节下游信号分子,抑制 Caspase-3 的激活,从而减少心肌细胞凋亡^[47]。何忠开等^[48]使用 10、20、30 mg/kg 白藜芦醇治疗结扎冠状动脉前降支建立的急性心肌梗死大鼠的研究发现,白藜芦醇通过激活 Akt 信号通路抑制 JNK3 和 Caspase-3 的活性,调控 Akt/JNK3/Caspase-3 信号通路,抑制线粒体凋亡途径,显著降低心肌细胞凋亡,降低心肌损伤标志物的水平,减轻心肌组织病理学改变,发挥心肌保护作用。Ergene 等^[49]使用 30 mg/kg 白藜芦醇治疗腹主动脉夹闭建立心肌缺血再灌注大鼠的研究发现,白藜芦醇可通过抑制心肌细胞中 Caspase-3 的表达,显著降低凋亡细胞数量,减轻心肌病理损伤评分,减轻心肌各向同性和各向异性紊乱、退行性心肌细胞和水肿区域的病理改变,发挥心肌保护作用。

3.5 抑制细胞自噬

细胞自噬过度激活可能会导致细胞内重要成分的过度降解,造成心肌细胞凋亡,加重心肌细胞的损伤^[50]。郝森等^[51]使用 30 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌缺血再灌注大鼠的研究发现,白藜芦醇可抑制

Bcln-1 和 LC3II/I 的表达,减少细胞自噬,降低细胞凋亡,减轻心肌损伤,缩小心肌梗死面积。钱善军等^[52]使用 50 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌缺血再灌注无回流大鼠的研究发现,白藜芦醇可通过抑制心肌自噬减轻心肌损伤,改善血流动力学参数和心脏收缩舒张功能,降低梗死面积和无回流区。

3.6 抑制基质相互作用分子 1 (STIM1) 通路

STIM1 是钙池调控钙离子通道的关键调节蛋白,介导胞外 Ca²⁺ 进入细胞内。在缺血再灌注过程中,STIM1 的激活导致 Ca²⁺ 内流增加,引发细胞内 Ca²⁺ 超载,激活凋亡相关蛋白,导致细胞凋亡^[53]。徐寒等^[54]使用 5 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预心肌缺血再灌注心室心肌细胞,可通过抑制 STIM1 通路减少钙离子内流,进而降低 *Bax*、*Caspase-3* 表达,提高 *Bcl-2* 表达,降低细胞凋亡,减轻心肌损伤,上调心肌细胞活力。钱善军等^[55]使用 100 mg/kg 白藜芦醇治疗心肌缺血再灌注大鼠,通过降低细胞内游离 Ca²⁺ 浓度调节凋亡相关蛋白表达,减轻心肌细胞凋亡。

3.7 上调 SIRT1 活性

SIRT1 通过去乙酰化作用抑制凋亡蛋白 *Bax* 和 *Caspase-3* 活性,同时上调抗凋亡蛋白 *Bcl-2* 的表达,减少心肌细胞的凋亡^[56]。Song 等^[57]使用 2 mg/kg 白藜芦醇治疗心脏安装的灌流系统建立的心肌缺血再灌注小鼠的研究发现,白藜芦醇通过上调 SIRT1 活性抑制 Beclin1 与 *Bcl-2* 的结合,促进 *Bcl-2* 与 *Bax* 的结合,同时调节自噬和凋亡,上调 *Caspase-3* 的表达,显著减轻心肌细胞的凋亡。Mao 等^[58]使用 20 mg/kg 白藜芦醇治疗冠状动脉微栓塞大鼠的研究发现,白藜芦醇通过增加 SIRT1 蛋白水平抑制 p53 的乙酰化,降低 *Bax*、*Caspase-3* 的表达和提高 *Bcl-2* 的表达,降低心肌细胞凋亡指数和减少微梗死面积,减轻心肌细胞凋亡。Zheng 等^[59]使用 5、20 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇干预心肌缺血再灌注损伤细胞模型的研究发现,白藜芦醇通过激活 SIRT1/SIRT3-FoxO 信号通路增加 Parkin 的蛋白表达,调节线粒体的分裂-融合平衡、自噬和生物合成,重建线粒体质量控制网络,激活 Parkin 依赖途径,促进线粒体自噬,减轻心肌缺血再灌注损伤。

3.8 抑制 SIRT3/ β -catenin/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 信号通路

SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路在急性心肌梗死中显著激活,促进心肌细胞凋亡^[60]。王永正等^[61]使用 20 mg/kg 白藜芦醇治疗急性心肌梗死大鼠的

研究发现,白藜芦醇抑制 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路,减轻心肌细胞凋亡,降低血清 cTnT、CK-MB、IL-6、TNF- α 的水平,改善心肌功能。

3.9 抑制 Hippo 信号通路

YAP 作为 Hippo 信号通路的关键效应分子,其去磷酸化后可进入细胞核,与转录因子 TEAD 结合,调控下游基因的表达,从而抑制细胞凋亡^[62]。Tian 等^[63]使用 30 mg/kg 白藜芦醇治疗结扎左冠状动脉前降支建立的心肌缺血再灌注小鼠的研究发现,白藜芦醇可抑制 Hippo 信号通路和调节 YAP 的核转位,降低细胞中 RIP1、RIP3、p-MLKL/MLKL 表达,降低心肌坏死性凋亡,缩小梗死面积,改善心功能。

4 抑制心脏神经重塑的发生

心肌梗死后,梗死区神经纤维坏死,局部去神经出现交感神经芽生,导致非梗死区交感神经密度增加,这种神经重塑增加了心脏对室性心律失常和心源性猝死的易感性^[64]。姜晓晓等^[65]使用 40 mg/kg 白藜芦醇治疗冠状动脉结扎诱导的急性心肌梗死大鼠,可减少神经生长因子(NGF)和 IL-1 β 的表达,减少心肌梗死后心脏神经重塑的发生,从而预防室性心律失常和心源性猝死。He 等^[66]使用 2 mg/kg 白藜芦醇治疗急性心肌梗死小鼠,通过抑制神经生长因子(NGF)和胰岛素样生长因子(IGF-1)的 mRNA 和蛋白表达,降低心梗后心肌中 IL-1 β 、IL-6 水平,缩小心肌的梗死面积。

5 结语

白藜芦醇通过降低心肌炎性损伤、减轻心肌细胞的氧化应激损伤、抑制心肌细胞凋亡、抑制心脏神经重塑的发生多途径、多靶点发挥减轻心肌缺血再灌注损伤的作用。然而白藜芦醇在体内的吸收和代谢速度较快,导致其生物利用度较低,临床还需加大药物剂型和递送系统的研究,通过纳米技术、脂质体包裹等方法提高白藜芦醇的生物利用度,增强其在体内的有效浓度。目前白藜芦醇用于心肌缺血再灌注损伤以细胞和动物实验为主,在人体作用机制还需进一步确认,制药研究需更优化的剂量和给药方式,以减少不良反应,并提高治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 夏君彦,李冬. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(21): 3329-3334.
- [2] 吴文静,曾玉杰. 心肌缺血再灌注损伤机制及防治的研究进展 [J]. 中日友好医院学报, 2004, 18(4): 251-

253.

- [3] 徐盟. 心肌缺血再灌注损伤的主要机制与相关药物治疗的研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2014, 17(8): 1052-1056.
- [4] Zhang D Z, Jia M Y, Wei H Y, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the interventional effects of resveratrol in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1301502.
- [5] 何淼,何燕. 白藜芦醇对缺血再灌注损伤心肌保护作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(37): 102-105.
- [6] Yang C, Yang W, He Z, *et al.* Kaempferol improves lung ischemia-reperfusion injury via antiinflammation and antioxidative stress regulated by SIRT1/HMGB1/NF- κ B axis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1635.
- [7] 何忠开,郑玉菡,姚峰,等. 白藜芦醇通过沉默信息调节因子 1/核因子 κ B 通路改善大鼠急性心肌梗死后炎症反应的研究 [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(5): 452-455.
- [8] Han X, Zhang L U, Liu Y, *et al.* Resveratrol protects H9c2 cells against hypoxia-induced apoptosis through miR-30d-5p/SIRT1/NF- κ B axis [J]. *J Biosci*, 2020, 45: 1-10.
- [9] 王瑞,高钊,张晓东,等. 白藜芦醇通过调节沉默信息调节因子 1 通路改善大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用机制 [J]. 世界中医药, 2022, 17(15): 2171-2177.
- [10] Chen H, Zhang R Q, Wei X G, *et al.* Mechanism of TLR-4/NF- κ B pathway in myocardial ischemia reperfusion injury of mouse [J]. *APJ Trop Med*, 2016, 9(5): 503-507.
- [11] Mao Z J, Lin H, Hou J W, *et al.* A Meta-analysis of resveratrol protects against myocardial ischemia/reperfusion injury: Evidence from small animal studies and insight into molecular mechanisms [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019(1): 5793867.
- [12] 胡东,王晓丽,徐桂萍. 白藜芦醇对大鼠心肌缺血再灌注损伤时炎症反应的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(1): 42-46.
- [13] Bao Y, Qiao Y, Yu H, *et al.* miRNA-27a transcription activated by c-Fos regulates myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting ATAD3a [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 2514947.
- [14] 李成军,董梅,任法新. 白藜芦醇通过 c-fos 通路对 AMI 大鼠心肌损伤标志物含量的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(4): 436-438.
- [15] Ji Y, Wen X, Tang H, *et al.* DJ-1: Potential target for treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117383.
- [16] 任建民,刘慧茹,刘松,等. DJ-1 通过保护线粒体复合体 I 活性介导白藜芦醇减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(12): 2185-2192.

- [17] Wu X Y, Wu Z F. Resveratrol reduces cardiomyocyte apoptosis induced by IR injury through upregulating DJ-1 [J]. *J Biomater Tissue Eng*, 2020, 10(12): 1786-1792.
- [18] Liu S, Ren J, Liu S, *et al.* Resveratrol inhibits autophagy against myocardial ischemia-reperfusion injury through the DJ-1/MEKK1/JNK pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 951: 175748.
- [19] Yin X, Wang X, Fan Z, *et al.* Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates myocardium ischemia-reperfusion injury through upregulation of heme oxygenase 1 expression: PI3K/Akt/Nrf2 pathway involved [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 20(4): 428-438.
- [20] 李丹, 何菲, 庞科. 白藜芦醇后处理对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. *中国急救医学*, 2018, 38(10): 910-914.
- [21] 邓颖, 张雄, 胡红. 白藜芦醇后处理通过 PI3K/Akt/Nrf2 上调 HO-1 对大鼠心肌 I/R 的保护研究 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(9): 1176-1178.
- [22] Zhao W, Zhou Y, Xu T, *et al.* Ferroptosis: Opportunities and challenges in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 9929687.
- [23] 孙加燕, 任煜, 刘婷婷. 白藜芦醇对大鼠心肌缺血再灌注损伤心肌细胞铁死亡的影响 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2022, 43(6): 14-18.
- [24] Hu T, Zou H X, Zhang Z Y, *et al.* Resveratrol protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion-induced ferroptosis via inhibition of the VDAC1/GPX4 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 971: 176524.
- [25] Liu J, Zhang M, Qin C, *et al.* Resveratrol attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis via inducing KAT5/GPX4 in myocardial infarction [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 906073.
- [26] Li T, Tan Y, Ouyang S, *et al.* Resveratrol protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via attenuating ferroptosis [J]. *Gene*, 2022, 808: 145968.
- [27] Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117: 76-89.
- [28] Li T, Chen L, Yu Y, *et al.* Resveratrol alleviates hypoxia/reoxygenation injury-induced mitochondrial oxidative stress in cardiomyocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2774-2780.
- [29] Xu R Y, Xu X W, Deng Y Z, *et al.* Resveratrol attenuates myocardial hypoxia/reoxygenation-induced cell apoptosis through DJ-1-mediated SIRT1-p53 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(2): 401-406.
- [30] Cai J, Chen X, Liu X, *et al.* AMPK: The key to ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(11): 4079-4096.
- [31] Li H, Zheng F, Zhang Y, *et al.* Resveratrol, novel application by preconditioning to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury in mice through regulate AMPK pathway and autophagy level [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(15): 4216-4229.
- [32] Xu G P, Ma Y K, Jin J, *et al.* Activation of AMPK/p38/Nrf2 is involved in resveratrol alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats as an endogenous antioxidant stress feedback [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(16): 890.
- [33] 徐楠, 冯健, 邹坪益, 等. 白藜芦醇通过抗氧化损伤治疗急性心肌梗死动物模型的系统评价 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(4): 315-321.
- [34] Ha S J, Kim W. Mechanism of ischemia and reperfusion injury to the heart: From the viewpoint of nitric oxide and mitochondria [J]. *Chonnam Med J*, 2010, 46(3): 129-139.
- [35] Kazemirad H, Kazerani H R. Cardioprotective effects of resveratrol following myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(8): 5843-5850.
- [36] Tu C, Wan B, Zeng Y. STIM2 knockdown protects against ischemia/reperfusion injury through reducing mitochondrial calcium overload and preserving mitochondrial function [J]. *Life Sci*, 2020, 247: 116560.
- [37] 李静, 段群军, 沈健. 白藜芦醇预处理促进 miR-20b-5p 抑制 STIM2 改善线粒体的功能减轻心肌缺血再灌注损伤 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(18): 4987-4995.
- [38] Deng R, Zhou J. The role of PI3K/AKT signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110714.
- [39] 张显纯, 王琳, 杨帆. 白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt 通路抑制心肌梗死大鼠细胞线粒体凋亡的作用研究 [J]. *中国医学装备*, 2019, 16(12): 142-145.
- [40] Yu D, Xiong J, Gao Y, *et al.* Resveratrol activates PI3K/AKT to reduce myocardial cell apoptosis and mitochondrial oxidative damage caused by myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Acta Histochem*, 2021, 123(5): 151739.
- [41] 颜仁梁, 夏黎, 周国洪, 等. 白藜芦醇上调 GDF-15 调控 PI3K/Akt/Bcl-2 信号通路对急性心肌梗死大鼠的保护作用 [J]. *华南师范大学学报: 自然科学版*, 2022, 54(2): 76-82.
- [42] Ajzashokouhi A H, Rezaee R, Omidkhoda N, *et al.* Natural compounds regulate the PI3K/Akt/GSK3 β pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(7): 741-757.
- [43] Li T, Chen Z, Zhou Y, *et al.* Resveratrol pretreatment inhibits myocardial apoptosis in rats following coronary microembolization via inducing the PI3K/Akt/GSK-3 β

- signaling cascade [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2021: 3821-3834.
- [44] Tian M, Xie Y, Meng Y, *et al*. Resveratrol protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation via dephosphorylation of VDAC1 by Akt-GSK3 β pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 843: 80-87.
- [45] Liu X M, Zhang Z, Zhong J, *et al*. Long non-coding RNA MALAT1 modulates myocardial ischemia-reperfusion injury through the PI3K/Akt/eNOS pathway by sponging miRNA-133a-3p to target IGF1R expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 916: 174719.
- [46] Zhang X, Huang L F, Hua L, *et al*. Resveratrol protects myocardial apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rats with acute myocardial infarction via blocking P13K/Akt/e-NOS pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1789-1796.
- [47] Fujio Y, Nguyen T, Wencker D, *et al*. Akt promotes survival of cardiomyocytes *in vitro* and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart [J]. *Circulation*, 2000, 101(6): 660-667.
- [48] 何忠开, 郑玉菡, 姚峰, 等. 白藜芦醇对急性心肌梗死大鼠心肌保护及 Akt/JNK3/caspase-3 信号通路的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(11): 1310-1314.
- [49] Ergene S, Hemsinli D, Karakisi S O, *et al*. Resveratrol attenuates degeneration and apoptosis of cardiomyocytes induced by aortic clamping [J]. *Braz J Cardiov Surg*, 2023, 38: e20230224.
- [50] Ma S, Wang Y, Chen Y, *et al*. The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Mol Basis Dis*, 2015, 1852(2): 271-276.
- [51] 邴森, 张荣怀, 张学军, 等. 白藜芦醇减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤作用的研究 [J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(9): 918-926.
- [52] 钱善军, 杨冬梅, 阚晶, 等. 白藜芦醇调控细胞自噬对大鼠心肌缺血再灌注无回流的改善作用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(24): 3204-3207.
- [53] Li Y, Lou C, Wang W. STIM1 deficiency protects the liver from ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 422-428.
- [54] 徐寒, 吴继雄. 白藜芦醇预处理通过 STIM1 通路减少钙离子内流减轻心肌缺血再灌注中的损伤 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(17): 161-162.
- [55] 钱善军, 阚晶, 杨宇清. 人参皂苷 Rg₁ 和白藜芦醇配伍对心肌缺血再灌注损伤保护作用 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(4): 47-49.
- [56] Ding X, Zhu C, Wang W, *et al*. SIRT1 is a regulator of autophagy: Implications for the progression and treatment of myocardial ischemia-reperfusion [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 106957.
- [57] Song X, Wei C, Huang H, *et al*. Effects of resveratrol on tolerance to ischemia/reperfusion injury in aged male mice: Role of autophagy and apoptosis [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(10): 5938-5947.
- [58] Mao Q, Liang X, Wu Y, *et al*. Resveratrol attenuates cardiomyocyte apoptosis in rats induced by coronary microembolization through SIRT1-mediated deacetylation of p53 [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2019, 24(6): 551-558.
- [59] Zheng M, Bai Y, Sun X, *et al*. Resveratrol reestablishes mitochondrial quality control in myocardial ischemia/reperfusion injury through Sirt1/Sirt3-Mfn2-Parkin-PGC-1 α pathway [J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5545.
- [60] Zhao H, Luo Y, Chen L, *et al*. Sirt3 inhibits cerebral ischemia-reperfusion injury through normalizing Wnt/ β -catenin pathway and blocking mitochondrial fission [J]. *Cell Stress Chaperon*, 2018, 23(5): 1079-1092.
- [61] 王永正, 苏先华, 林金. 白藜芦醇通过抑制 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. *四川中医*, 2021, 39(8): 39-42.
- [62] Matsuda T, Zhai P, Sciarretta S, *et al*. NF2 activates Hippo signaling and promotes ischemia/reperfusion injury in the heart [J]. *Circ Res*, 2016, 119(5): 596-606.
- [63] Tian H, Xiong Y, Xia Z. Resveratrol ameliorates myocardial ischemia/reperfusion induced necroptosis through inhibition of the Hippo pathway [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2023, 55(1): 59-69.
- [64] D'Elia E, Pascale A, Marchesi N, *et al*. Novel approaches to the post-myocardial infarction/heart failure neural remodeling [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19: 611-619.
- [65] 姜晓晓, 周祖华, 常栋, 等. 白藜芦醇对急性心肌梗死大鼠心脏神经重塑的影响及其机制 [J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(12): 1077-1080.
- [66] He Y, Lu X L, Chen T, *et al*. Resveratrol protects against myocardial ischemic injury via the inhibition of NF- κ B-dependent inflammation and the enhancement of antioxidant defenses [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3): 29-41.

[责任编辑 解学星]