

生物碱类中药单体对心肌缺血再灌注损伤信号通路调控作用的研究进展

胡小颖¹, 谭湘茹¹, 毛璇¹, 沈子豪¹, 张曾宇^{1,2}, 陈楚灵¹, 张冀东^{1*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410007

2. 复旦大学附属金山医院, 上海 201508

摘要: 急性心肌梗死以高死亡率、预后极差等特点严重威胁人类生命健康, 常以经皮冠状动脉介入术恢复血供, 治疗的同时易出现心肌缺血再灌注损伤(MIRI)等严重并发症。目前, 临床上关于 MIRI 发生机制及治疗方法仍存在空缺, 因此, 积极探寻减轻 MIRI 的方法对维护人类生命安全有重大意义。中药的有效成分在 MIRI 治疗方面有显著疗效, 其中生物碱类中药单体可通过调控多种通路减轻 MIRI, 如吗啡激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、胡椒碱激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、苦参碱激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 信号通路、异莲心碱激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 (Nrf2/HO-1) 信号通路、 α -玉柏碱抑制基质金属蛋白酶(MMP) 信号通路等, 以达到抑制细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激、炎症反应、线粒体损伤等作用。对生物碱类中药单体作用于多种信号通路治疗 MIRI 的相关机制进行综述, 为减缓 MIRI 的发生发展提供理论基础。

关键词: 生物碱类; 中药单体; 心肌缺血再灌注损伤; 丝裂原活化蛋白激酶信号通路; 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路; Janus 激酶/信号转导与转录激活子信号通路; 核因子 κ B 信号通路; AMP 依赖的蛋白激酶信号通路; Ras 同源基因/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶信号通路; 缺氧诱导因子-1 α 信号通路; 核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)04-1036-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.026

Research progress on regulatory effect of alkaloid monomers from traditional Chinese medicine on signaling pathway of myocardial ischemia-reperfusion injury

HU Xiaoying¹, TAN Xiangru¹, MAO Xuan¹, SHEN Zihao¹, ZHANG Zengyu^{1, 2}, CHEN Chujiong¹, ZHANG Jidong¹

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

2. Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China

Abstract: Acute myocardial infarction is a serious threat to human life and health due to its high mortality and poor prognosis. Percutaneous coronary intervention is often used to restore blood supply. At the same time, it is prone to serious complications such as myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI). At present, the clinical mechanism and treatment of MIRI are still vacant. Therefore, it is of great significance to actively explore ways to reduce MIRI to maintain human life safety. The effective components of traditional Chinese medicine have a significant effect in the treatment of MIRI, and alkaloids can reduce MIRI by regulating multiple pathways, such as morphine activates mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, piperine activates phosphatidylinositol 3 kinase/kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway, matrine activates hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) signaling pathway, isoliensinine activates nuclear factor erythroid 2 related factor 2/heme oxygenase 1 (Nrf2/HO-1) signaling pathway, α -obscurine inhibition matrix metalloproteinase (MMP) signaling pathway, etc. In order to inhibit apoptosis, autophagy, oxidative stress, inflammatory response, mitochondrial damage and so on. This article reviews the relevant mechanisms of alkaloid based traditional Chinese medicine

收稿日期: 2024-07-03

基金项目: 国家教育部产学合作协同育人项目(220904439201225); 国家级大学生创新创业训练计划项目(S202312661006); 湖南中医药大学教学改革研究项目(2023-JG011); 湖南中医药大学-湖南中和大汉健康产业运营管理有限公司联合基金项目(02); 湖南中医药大学本科科研创新基金项目资助(2023BKS015)

作者简介: 胡小颖, 本科, 研究方向为中医药防治心血管疾病。E-mail: hu13627376770@163.com

***通信作者:** 张冀东, 博士, 讲师, 从事中医药防治心血管疾病研究。E-mail: cherub618@foxmail.com

monomers acting on multiple signaling pathways, and provides a theoretical basis for slowing down the occurrence and development of MIRI.

Key words: alkaloid monomers; traditional Chinese medicine; myocardial ischemia-reperfusion injury; mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway; phosphatidylinositol 3 kinase /kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway; Janus kinase/signaltransducer and activator of tranions (JAK/STAT) signaling pathway; nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway; adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway; Ras homologous gene-Rho-associated coiled-coil-forming kinase(Rho/ROCK) signaling pathway; hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) signaling pathway; nuclear factor erythroid 2 related factor 2/heme oxygenase 1 (Nrf2/HO-1) signaling pathway; matrix metalloproteinase (MMP) signaling pathway

《中国心血管健康与疾病报告》^[1]指出,近年来急性心肌梗死(AMI)发病率呈上升趋势。2022年,全国共收治AMI住院患者103.4万人次,其中ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者占47.4%,非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)占41.1%,未分类的AMI占11.5%。AMI患者住院死亡率为4.3%。经皮冠状动脉介入(PCI)作为治疗首选,可恢复冠状动脉血供,保护心肌功能,但在血流恢复过程中可能会出现心肌缺血再灌注损伤(MIRI)等严重并发症^[2]。MIRI主要因血流异常灌注和细胞代谢异常诱发,会刺激炎症因子释放,如白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,还会升高中性粒细胞,从而加重心肌损伤^[3]。MIRI与细胞凋亡、细胞自噬、氧化应激、炎症反应、线粒体损伤等密切相关^[4-6]。目前,MIRI的发生机制尚不明确,MIRI治疗方面仍需深入探索,因此积极探索MIRI的发生机制减轻心脏损伤是当下的重点任务。中药具有疗效好、取材容易及副作用小等优点,治疗MIRI潜力巨大。中药植物中含有多种类型生物碱,研究显示,生物碱可通过抑制细胞凋亡、抗炎、抗氧化应激等反应,减少心肌梗死面积,从而防治MIRI^[7]。因生物碱类中药单体在抗MIRI治疗中疗效显著,本研究综述生物碱类中药单体作用于多种信号通路的相关机制,为减缓MIRI发生发展提供参考。

1 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

1.1 MAPK信号通路与MIRI的关系

MAPK是细胞中一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,MAPK通路由MAPK、MAPK激酶和MAPK激酶的激酶构成,包括了细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)和细胞外信号调节激酶5(ERK5)4个分支^[8]。MAPK信号通路基于磷酸化进行直线、单一的传导,在MIRI过程中主要通过激活或抑制MAPK信号通路的不同分支调控细胞凋亡、氧化应

激等反应。王娅等^[9]通过研究发现激活ERK1/2通路,能抑制下游Caspase-3执行细胞凋亡的能力,减弱MIRI。Jin等^[10]在实验中发现MIRI诱导MAPK磷酸酶-1缺失,使JNK磷酸化增加,线粒体分裂因子表达增加,导致心肌细胞凋亡。MIRI时期p38MAPK信号通路被激活,降低了抗凋亡蛋白的表达,Caspase-3活化增多,促进细胞凋亡^[11]。此外,Ashraf等^[12]研究证明p38MAPK的激活会释放过多的活性氧(ROS)促进体内氧化应激反应,加快MIRI的发展。Cameron等^[13]揭示了ERK5信号通路在MIRI后加速心脏恢复中具有重要意义。同时ERK5信号通路可通过抑制mir128-3p的表达减轻MIRI所致的心功能障碍,延缓心力衰竭的进一步发展^[14]。

1.2 生物碱类中药单体

苦豆碱是来源于苦豆子等中药的生物碱,在肿瘤、病毒性疾病以及心血管疾病治疗中发挥着抗氧化、抗细胞凋亡等作用^[15]。Hu等^[16]通过研究苦豆碱预处理的MIRI大鼠模型发现,苦豆碱(100 mg·kg⁻¹)会使ERK1/2的磷酸化水平升高,肌酸激酶MB(CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)等心肌损伤标志物含量降低,心肌细胞凋亡减轻,抑制ERK1/2磷酸化,消除ERK1/2诱导的抗心律失常作用。这说明苦豆碱可通过激活ERK1/2减轻心肌损伤与心肌细胞凋亡,减少心律失常的发生率,从而发挥心脏保护作用。

吗啡是从罂粟中分离的生物碱,研究表明吗啡与心力衰竭、心肌梗死的治疗关系密切^[17]。在杨婉^[18]探究吗啡对MIRI大鼠模型影响的实验中,检测到通过皮下埋植吗啡缓释片(75 mg)可使p38磷酸化水平明显增加,p-Cx43与p-GSK-3 β 的表达水平均升高,当p38通路被抑制剂PD169316特异性抑制后,p-Cx43与p-GSK-3 β 的表达水平随之下调,由此可判断吗啡通过激活p38信号通路,调节下游蛋白表达,减轻有害物质对心肌细胞的损伤,并介导线粒体膜通道转换孔开放与钾通道的关闭,保护心肌细胞。

汉防己乙素是从粉防己块根中提取的一种双苄基异喹啉生物碱,在抗炎、缓解癌细胞转移等方面具有一定的成效^[19]。李昌等^[20]在大鼠 MIRI 模型中分别给予 1、3、10 mg·kg⁻¹ 的汉防己乙素,发现 1 mg·kg⁻¹ 汉防己乙素组与 MIRI 模型组各项指标数据差异不明显,而 3、10 mg·kg⁻¹ 汉防己乙素组大鼠心功能指标以及左心室收缩压提高,原癌基因 c-Myc 活化, Bcl-2 蛋白表达水平上升, CK-MB 含量减少, Bax 蛋白表达水平下降,同时大鼠心肌细胞中 ERK1/2 和 p38 的磷酸化水平均降低。这表明汉防己乙素可同时抑制 ERK1/2 和 p38 MAPK 通路,保护心肌线粒体,减少心肌细胞凋亡。

氧化槐果碱是从豆根槐属植物苦参、洋槐等中药中提取的喹诺酮类生物碱,目前已被证明其具有减轻炎症性疼痛、抑制胶质细胞凋亡与抗氧化应激等作用^[21]。吴豫等^[22]探究氧化槐果碱对大鼠 MIRI 的影响,发现经过氧化槐果碱 (60 mg·kg⁻¹) 治疗的 MIRI 模型大鼠的 CK-MB、cTnI、Bax 和 Caspase-3 表达减少,超氧化物歧化酶 (SOD) 活性显著上调, JNK 和 ERK1/2 蛋白磷酸化水平下调,因此氧化槐果碱可通过抑制 JNK 和 ERK1/2 活化防止心肌细胞凋亡,增强机体抗氧化和抗炎症反应的能力,改善 MIRI。

益母草碱广泛存在于益母草中,可调节心脏纤维化、细胞凋亡和炎症反应等病理过程,具有改善线粒体功能、细胞内钙聚集等治疗心血管疾病的药理活性基础^[23]。Shen 等^[24]通过 H9c2 细胞的体外研究,发现用浓度为 50 μmol·L⁻¹ 的益母草碱预处理可减轻 p38、JNK 和 ERK1/2 磷酸化,肌球蛋白 (β-MyHC) 和转化生长因子 (TGF-β1) 的表达水平显著降低,表明益母草碱具有明显的抗炎作用,并且在单独使用 MAPK 通路的 3 种抑制剂 (MEK 抑制剂、ERK 抑制剂、p38 MAPK 抑制剂) 的基础上,推测益母草碱是通过抑制 MAPK 通路来减轻心肌细胞中的炎症,改善 MIRI 引起的心肌功能损伤。

小檗碱是从毛茛科、小檗科植物中提取的一种异喹啉生物碱,临床治疗中,小檗碱通过调节信号通路表现出的抗炎、抗凋亡和抗细胞自噬等作用在心血管疾病方面具有明显疗效^[25]。朱栋栋等^[26]发现在含有浓度为 15 μmol·L⁻¹ 小檗碱的细胞模型中, p-ERK、p-p38 MAPK 蛋白水平明显降低,而 MAPK 阻断剂组 p-ERK、p-p38 MAPK 蛋白水平与小檗碱组无明显差异,过氧化物酶体 (PGC-1α) 表达增加,

说明小檗碱可通过抑制 ERK/MAPK 信号通路,改善心脏线粒体功能,维持心肌能量代谢正常,对 MIRI 的治疗具有重要意义。

2 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

2.1 PI3K/Akt 信号通路与 MIRI 的关系

PI3K/Akt 信号通路是一种信息传递途径,主要通过磷酸化作用影响细胞生长、增殖、死亡以及增殖周期^[27]。PI3K 有 PI3KI、PI3KII、PI3KIII 3 类。Akt 分为 Akt1、Akt2、Akt3 3 种子类型^[28]。PI3K/Akt 信号通路的激活与 MIRI 发生机制中的细胞凋亡、自噬、氧化应激、炎症反应等核心环节相关。有研究表明^[29-31], Akt 磷酸化,该通路被激活, p-Akt、Bcl-2 蛋白表达增加,促凋亡基因 Bax 表达下调, Caspase-3 活化降低,促凋亡蛋白 Caspase-9 裂解减少。由此得出,激活 PI3K/Akt 信号通路可减少细胞凋亡,减缓 MIRI。有研究表明^[32-33],哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 2 (mTOR2) 效应因子与细胞的自噬和凋亡相关,完整的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路被激活会降低血清中 CK-MB 和 cTnI 水平,自噬标志蛋白的表达也明显被抑制。由此得出,激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可降低细胞自噬,从而减缓 MIRI。另有研究表明^[34-35],糖原合成酶激酶-3β (GSK-3β) 被成功激活后完成 Akt 的磷酸化,同时使核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路处于活化状态,抗氧化表达上调,降低丙二醛 (MDA) 的水平,增加超氧化物歧化酶 (SOD) 的表达,减少 C 反应蛋白、IL-6 和 TNF-α 等炎症因子的表达。由此可得,PI3K/Akt/GSK3β 的激活可抵抗细胞炎症和氧化应激状态,减少细胞死亡,改善 MIRI。

2.2 生物碱类中药单体

胡椒碱具有抗氧化、抗炎等药理作用,是胡椒、荜茇等植物的主要成分。Guo 等^[36]用 30 mg·kg⁻¹ 的胡椒碱管饲法预处理 SD 大鼠,随后结扎冠状动脉左前降支成功建立 MIRI 模型,通过检测 miR-383 mRNA 的表达来分析 PI3K/Akt 通路在 MIRI 发生中的作用机制。结果表明,胡椒碱可使 RBP5 蛋白表达增加,抑制 miR-383 mRNA 表达以介导 RP105/PI3K/Akt 通路来降低 LDH/CK 的比值和 HMGB1 蛋白、IL-1β、IL-6 等炎症因子的表达,进而抑制细胞焦亡,缓解 MIRI。Li 等^[37]也证明胡椒碱可通过激活 PI3K/Akt 通路来改善 MIRI。由此可知,胡椒碱对 MIRI 的缓解作用是通过激活

PI3K/Akt 通路来实现的。

去甲乌药碱是细辛、乌头等中药的主要成分,有抑制细胞凋亡、抵抗细胞炎症等药理作用。Wu 等^[38]以 SD 大鼠为对象,创建 MIRI 模型,探究去甲乌药碱介导的 β 2-肾上腺素能受体 (β 2-AR)/PI3K/Akt 通路激活对 MIRI 发生的影响,研究表明,加入去甲乌药碱 ($3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 的实验组 HO-1、Bcl-2 表达显著升高,而 Caspase-9 和 Caspase-3 裂解增加,细胞凋亡被抑制,与 β 2-AR 介导的心脏保护作用结果相符合。另外, Wang 等^[39]还证明了去甲乌药碱可通过激活 PI3K/Akt 通路,抑制炎症因子的表达,从而缓解 MIRI。总之,去甲乌药碱通过激活 PI3K/Akt 通路来阻断 MIRI 的发生。

氧化苦参碱主要存在于苦参、山豆根中,其可通过抗炎、降低氧化应激水平,从而保护血管内皮细胞^[40]。宋鑫等^[41]取用棕榈酸 (PA) 诱导人脐静脉细胞损伤,建立模型,通过测定细胞内 Bcl-2、Bax、Caspase-3 以及 MDA、SOD 和 GSH-Px 等蛋白的表达水平和细胞培养液中 NO 的含量评价氧化苦参碱的作用,结果表明氧化苦参碱通过 PI3K/Akt/eNOS 信号通路的活化来增加 Bcl-2/Bax 值、HO-1 的含量,促进 Akt 磷酸化和 eNOS 效应因子的表达,有效减少细胞凋亡,改善 MIRI。

秋水仙碱是秋水仙、金针菇等中药植物的主要成分,具有抑制细胞炎症、阻断细胞凋亡等功能。Tang 等^[42]用缺血/缺氧条件处理 H9C2 细胞,建立 MIRI 模型,测定细胞活力及相关蛋白的表达水平,发现仅 $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的秋水仙碱即可显著降低细胞的凋亡率,磷酸化 PI3K、Akt 和 eNOS 效应因子的水平提高,cleaved-Caspase3 蛋白的表达较模型组有明显的减少,表明秋水仙碱通过激活 PI3K/Akt 通路来有效缓解 MIRI,为临床治疗提供新的方向。另外有研究证明^[43],秋水仙碱的强大抗炎作用也有助于阻断细胞凋亡的发生,发挥心脏保护的功能。

血根碱主要来源于白屈菜、博落回等植物, Qi 等^[44]研究发现 PI3K 是血根碱作用的关键靶点,血根碱通过局部黏着斑激酶磷酸化介导 Akt 的活化,使 PI3K/Akt 信号通路处于激活的状态。Wang 等^[45]的研究也表明,血根碱 ($10 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 会降低 SD 大鼠体内 IL-6、IL-10、TNF- α 等炎症因子的表达,而且也会通过调节 Bcl-2 和 Bax 表达来调节细胞凋亡,维持心肌细胞的正常功能。血根碱通过激活 PI3K/Akt 信号通路来抑制细胞炎症反应、阻断细胞

凋亡,从而缓解 MIRI 进程。

3 Janus 激酶 / 信号转导与转录激活子 (JAK/STAT) 信号通路

3.1 JAK/STAT 信号通路与 MIRI 的关系

JAK/STAT 信号通路是一条以关键元件命名的信号通路,由酪氨酸激酶相关受体、JAK 激酶和 STAT 转录因子组成,在细胞生命周期运行以及免疫调节等方面发挥了关键作用^[46]。JAK/STAT 信号通路基于磷酸化将信号级联放大,其活化或抑制与 MIRI 过程中的细胞凋亡、内质网应激、炎症反应等密切相关。Liao^[47]等发现激活 JAK2/STAT3 增加保护酶系统活性,减少 ROS 生成,对改善心肌细胞凋亡具有重要作用,当采用 JAK 抑制剂后,阻断了对细胞的保护作用,抗凋亡蛋白减少,心肌细胞存活率降低。MIRI 阶段 Ca^{2+} 积聚,内质网稳态失去平衡,导致内质网应激 (ER) 的发生。Yue 等^[48-49]的研究证明随着 p-JAK2、p-STAT3 的表达水平提升,减少了 ER 中 C/EBP 同源蛋白家族等中间信号分子的表达, Bax、Caspase-3 等细胞凋亡蛋白活性下降,使 ER 与细胞凋亡得到有效抑制。Li 等^[50]发现 ROS 在 MIRI 阶段过量产生,激活了 JAK2-STAT3 通路,使炎症因子的释放与 TNF- α 表达量均增加,加重了炎症细胞对周围损伤区域的浸润,导致心律失常和心肌细胞凋亡,而当 JAK2 被抑制磷酸化,ROS 异常分泌减少,炎症现象得到缓解,减轻了对心肌的损伤^[51-52]。

3.2 生物碱类中药单体

川芎嗪来源于中药川芎的根茎,具有减少 ROS 生成、抗炎和抗细胞凋亡等生物活性,对子宫内膜异位症、MIRI 等疾病发挥治疗作用^[53]。陈乘波等^[54]在大鼠 MIRI 模型中给予川芎嗪 ($20 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),可观察到 SOD 活性、线粒体膜电位增加,心肌组织中 Bax 蛋白表达明显受抑制。而在加入了 JAK2 抑制剂巴瑞替尼后,线粒体膜电位明显降低, Bcl-2/Bax 下降,抵抗心肌细胞凋亡的能力也随之减弱。这证明川芎嗪通过激活 JAK2/STAT3 通路,上调 Bcl-2 的表达,抑制 Bax 的表达,从而抑制心肌细胞的凋亡,此外还可抑制线粒体膜电位下降,抑制线粒体自噬,缓解心肌损伤。因此,川芎嗪通过激活 JAK2/STAT3 通路来有效缓解 MIRI。

粉防己碱主要提取于粉防己的根部,用于治疗癌症、风湿性关节炎等疾病^[55]。研究表明粉防己碱可以抑制细胞凋亡,调节线粒体功能以及减少 ROS

的产生,以此来减轻 MIRI^[56]。Zhang 等^[57]的研究中发现粉防己碱上调了 p-STAT3 的表达,使乳酸脱氢酶(LDH)和 Caspase-3 显著减少,阻止细胞凋亡,当粉防己碱联合 JAK3 抑制剂托法替布后 p-STAT3 表达也同时下调,心肌细胞保护作用减弱。由此可知,粉防己碱可在激活 JAK2/STAT3 通路的基础上发挥保护心肌细胞的功能。

小檗碱提取于黄连等中药,具有抗癌、抗氧化等药理作用,可用于治疗恶性肿瘤、心血管及消化系统疾病等^[58]。张童^[59]的研究表明,炎症细胞浸润心肌组织,导致心肌受损,是加重再灌注损伤的重要原因,而经过浓度为 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 小檗碱预处理炎症细胞模型, JAK2 与 STAT3 的磷酸化水平下调, IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达水平减少,说明小檗碱通过抑制 JAK2/STAT3 通路介导减轻炎症反应,改善 MIRI 导致的心肌功能障碍。

4 核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路

4.1 NF- κ B 信号通路与 MIRI 的关系

NF- κ B 是一个转录因子家族的统称,包括 p50、p52 和 p65、RelB、c-Rel 3 个蛋白^[60]。激活 NF- κ B 信号通路最常见有经典途径和非经典途径,而抑制该信号通路与 MIRI 发生机制中的炎症反应、细胞凋亡和氧化应激密切相关。Zhuang 等^[61]在研究 IL-34 对 MIRI 的影响实验中表明,NF- κ B 通路被激活, I κ B 激酶介导 I κ B 泛素化降解,p50/p65 和 p52/RelB 二聚体脱离束缚进行核转位,在细胞核内调节基因的转录,增加趋化因子配体 2 的表达,促进巨噬细胞的募集极化过程,进而加剧炎症反应。Bai 等^[62]以 H9C2 细胞为研究对象,通过测定与细胞凋亡、炎症发生相关的蛋白表达水平来探究 NF- κ B 在心血管疾病中的作用机制。结果表明,抑制 NF- κ B 通路的信号传导会减少 NF- κ B、TNF- α 、Caspase-3、Bax 等促进细胞凋亡的蛋白表达,而 Bcl-2 等抗凋亡基因表达明显增多,从而减缓细胞凋亡进程,一定程度上保护了心肌细胞。Li 等^[63]以缺氧后又复氧的条件刺激下的 H9C2 细胞为实验模型,用 NF- κ B 通路抑制剂芒果苷对细胞进行处理,然后测定细胞内相关酶的含量,结果显示, NF- κ B 信号通路受到抑制后会增加胞内 Nrf-2、HO-1、SOD 而减少 MDA 的表达,细胞的氧化应激水平受到限制进而阻断 MIRI 的发生。

4.2 生物碱类中药单体

槐果碱是一种具有抗炎、镇痛作用的生物碱,

可从槐树中提取而得^[64],也可来自于苦豆草、博落回等中药。Zhou 等^[65]利用异丙肾上腺素(ISO)诱导细胞凋亡和炎症反应,对比槐果碱处理的小鼠组别,发现槐果碱抑制了炎症小体 NLRP3 的释放,减少了 TLR-4 和 NF- κ B 磷酸化,并且通过血清分析, Caspase-3 和 Bax 表达受到抑制, Bcl-2 蛋白表达被促进,由此得出,槐果碱可阻断 TLR-4/NF- κ B 信号通路的活化,抑制细胞凋亡和炎症的发生,从而阻断 MIRI 的发生。

吴茱萸次碱主要来源于吴茱萸等中药材,具有很好的抗炎活性。Jayakumar 等^[66]用脂磷壁酸(LTA)处理炎症细胞,使其分泌促炎因子探究吴茱萸次碱的药理作用,发现用 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 吴茱萸次碱处理的细胞 COX-2、IL-1 β 和 iNOS 表达被抑制, I κ B 磷酸化减少, NF- κ B 信号通路的经典激活途径被阻断,有效抑制细胞炎症的产生,阻断了 MIRI 发生进程中的关键一环,保护了心肌细胞,维持了心脏正常功能。表明吴茱萸次碱通过抑制 NF- κ B 信号通路来阻断 MIRI 的发生。

5 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 信号通路

5.1 AMPK 信号通路与 MIRI 的关系

AMPK 是丝氨酸苏氨酸激酶,是细胞能量状态传感器,通过代谢紊乱导致细胞 AMP/ATP 值增加而激活,代谢应激通过干扰 ATP 产生,及加速 ATP 消耗^[67]。AMPK 能抑制氧化应激、细胞自噬、减轻线粒体凋亡以及炎症反应,从而减轻 MIRI。线粒体损伤可导致 ROS 增多,ROS 过量导致氧化应激是 MIRI 发生的重要因素, Nrf2 是抗氧化酶基因,可抗氧化应激, AMPK 通路被认为是一种内源性代偿机制,能激活 Nrf2,可以保护心肌细胞免受损伤和氧化应激^[68]。AMPK 通过间接抑制 mTORC1 复合物和直接磷酸化 ULK1 激酶复合物激活诱导自噬,因此通过调控 AMPK/mTOR 信号通路抑制过度自噬或促进自噬来保护心肌细胞^[69-70]。在 MIRI 期间,机体会释放 TNF- α 等多种有害炎症因子,损伤心肌细胞。激活 AMPK 可明显减弱 H9c2 细胞缺氧/复氧期间 JNK/NF- κ B 级联信号,并降低 TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 和蛋白质水平^[71],抑制炎症反应,保护心肌细胞。

5.2 生物碱类中药单体

石斛碱是从传统名贵中药石斛中提取到的一种生物碱类成分,研究表明,其具有改善记忆功能、抑制细胞凋亡、抗氧化及治疗白内障等作用^[72]。Wan

等^[73]研究证实,在大鼠 MIRI 模型中,石斛碱能降低大鼠心肌组织 Bax、Cyt-C、Caspase-3 表达,升高 Bcl-2 表达,降低梗死面积。同时石斛碱可以抑制炎症的发生从而减轻 MIRI 的影响。表明石斛碱可以通过 AMPK 信号通路减轻 MIRI。

小檗胺从黄连、小檗等植物中提取的双苄基异喹啉类生物碱。经证实,小檗胺有升高白细胞、抗心律失常、抗心肌缺血、降低心率等药理作用^[74]。Xu 等^[75]研究发现,在心肌缺血再灌注(I/R)损伤大鼠模型中,小檗胺($60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)能明显降低 Caspase-3 和胞质 Cyt-C 的表达,减少 MDA 和 ROS 的水平并增加 SOD 活性,提高 p-AMPK、HO-1 和核内 Nrf2 的蛋白水平,提示小檗胺有抗氧化应激和抑制细胞凋亡的作用。综上可知,小檗胺可以通过激活 AMPK 通路减轻 MIRI。

6 Ras 同源基因/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(Rho/ROCK)信号通路

6.1 Rho/ROCK 信号通路与 MIRI 的关系

Ras 同源基因(Rho)属于小分子蛋白,分为 Rho、Rac、Cdc42^[76]。Rho 相关螺旋卷曲形成蛋白激酶(ROCK)分 ROCK1 和 ROCK2,是 Rho-ROCK 通路的重要效应因子^[77]。抑制 Rho/ROCK 信号通路可有效调控细胞凋亡、炎症反应和氧化应激水平,进而缓解 MIRI。有研究表明^[78],Rho 被激活后与 ROCK 结合,使钙调蛋白表达增加,胞内 Ca^{2+} 浓度升高,平滑肌细胞的敏感性随着 Ca^{2+} 浓度的升高而增加,使冠状动脉持续痉挛,加速心肌损伤。此外,MLC 磷酸化,肌球蛋白、肌动蛋白积累,创建收缩区,细胞间黏附增强,导致栓塞作用的产生,血流供应被阻断,缺血状态加速细胞凋亡。Zhang 等^[79]在研究法舒地尔对心肌细胞的保护作用实验中发现,法舒地尔通过抑制 Rho/ROCK 信号通路的激活,使细胞内 SOD、Bcl-2 表达增加,Bax、LDH、MDA 表达减少,这表明抑制 Rho/ROCK 通路的活化可有效阻断细胞凋亡。孟培培等^[80]实验发现,Rho 活化结合 ROCK 还可介导 NF- κ B 的磷酸化,导致炎症细胞的募集与极化,加重炎症反应。Liu 等^[81]研究表明,激活 Rho/ROCK 信号通路会使 LDH、CK-MB、IL-6、TNF- α 、IL-10 水平显著提高,促进细胞的炎症反应,提高氧化应激水平,而使用 Rho/ROCK 信号通路抑制剂可缓解这一现象的产生。

6.2 生物碱类中药单体

小檗碱是来源于中药黄连的一种生物碱,现有

研究表明,小檗碱具有抗炎、抗菌、抗氧化的药理作用,通过减少肌球蛋白磷酸酶靶亚基 1 的磷酸化,降低 ROCK 活性,防止激活 Rho/ROCK 信号通路,对心血管功能起到保护作用^[82]。Zhai 等^[83]用小檗碱治疗糖尿病肾病大鼠,经检测发现治疗组 NLRP3 小体释放减少,Caspase-1 裂解水平下降,IL-1 β 和 IL-18 表达受到抑制,细胞炎症发生率下降。另外 Yan 等^[84]发现抑制 Rho/ROCK 信号通路可间接影响 NF- κ B 通路的激活以减少炎症因子的释放从而阻断 MIRI 发生。由此可见,小檗碱可通过抑制 Rho/ROCK 信号通路来缓解 MIRI。

甜菜碱主要来源于甜菜等植物中,是一种常见的生物碱成分。在袁娅妮^[85]的研究中,首先给 SD 大鼠注射 ISO 诱导缺血模型,检测发现甜菜碱治疗可降低由于心肌缺血所导致的 ROCK1、ROCK2 和 RhoA 过度表达,增加 eNOS 蛋白,还可减少体内的血管紧张素转换酶(ACE)、血管紧张素(AngII),改善血管舒缩功能,起到保护心脏的作用。Zhang 等^[86]研究发现,甜菜碱能够有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活从而阻断各种炎症因子的释放,减少细胞凋亡。由此得出,甜菜碱可经 Rho/ROCK 信号通路调节心血管舒缩功能、抑制炎症反应来保护心肌细胞,防治 MIRI。

7 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)信号通路

7.1 HIF-1 α 信号通路与 MIRI 的关系

HIF-1 α 属于螺旋-环-螺旋白家族,是目前已知唯一一个在缺氧条件下仍有活性的转录因子,在哺乳动物细胞中表达^[87]。HIF-1 α 可促进线粒体自噬、抑制细胞凋亡和炎症反应以减轻 MIRI。线粒体损伤会激活 ROS,加重心肌损伤。Zhang 等^[88]研究显示,HIF-1 α 可以上调 BNIP3 和 BNIP3L 的表达以促进线粒体自噬,减轻 MIRI。缺血心肌细胞会产生 iNOS,刘辉^[89]研究提示,NOs-NO 能抑制心肌细胞凋亡,HIF-1 α 活化后可上调 iNOS 的表达。张明等^[90]研究表明,HIF-1 α 与 HIF-1 β 结合形成稳定的二聚体,促进血管内皮生长因子(VEGF)、ET-1、COX 等下游因子表达,让已经缺血缺氧性器官恢复。Zhao 等^[91-92]研究表明,HIF-1 α 通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,使 IL-6、TNF- α 等炎症因子表达减弱,阻碍 Caspase-3 表达,降低 CK-MB 和 LDH 水平,减轻心肌细胞不良因素,恢复心肌功能。

7.2 生物碱类中药单体

苦参碱是从多年生草本植物苦参中提取到的

生物碱，具抗炎、抗病毒以及抗肿瘤等药理作用。吴茸等^[93]实验证明，苦参碱可抑制 IL-6、NF-κB 等炎症蛋白表达，从而减轻炎症反应。杨彩艳等^[94]通过研究大鼠心肌缺血损伤模型发现，苦参碱能降低 CK 和 LDH 水平，并上调 COX、SOD 等蛋白活性，促进损伤心肌细胞恢复。聂黎虹等^[95]研究证明，在大鼠急性心肌缺血模型中，苦参碱可以升高血清中 NO 含量，对抗心肌缺血作用。由此可见，苦参碱可以通过激活 HIF-1α 通路保护减轻 MIRI。

8 Nrf2/血红素加氧酶 1 (Nrf2/HO-1) 信号通路

8.1 Nrf2/HO-1 信号通路 与 MIRI 的关系

Nrf2/HO-1 信号通路是通过激活 Nrf2 转录因子，上调靶基因 HO-1 表达的一种抗氧化应激反应。Nrf2 可激活多种抗氧化酶，是重要的内源性抗氧化应激因子，有参与代谢、缓解炎症反应等生理作用，能有效减轻细胞氧化反应^[96]。Nrf2/HO-1 作为一种重要的抗细胞凋亡信号通路，能抑制细胞凋亡和炎症反应减轻 MIRI。陶卉等^[97]研究表明，在缺氧/复养大鼠模型中，Nrf2 或 HO-1 高表达组可以显著降低 cTnI、Caspase-3 及 CK-MB 的含量，减少心肌细胞凋亡，这表明 Nrf2/HO-1 信号通路可以通过内质网应激及凋亡信号通路表达来保护心肌细胞。Ji 等^[98]实验表明，心肌 H9c2 细胞缺血模型中，激活 Nrf2/HO-1 可以调控心肌缺血再灌注损伤中的炎症反应，升高 Bax/Bcl-2 值、减低 ROS 表达，达到保护心肌细胞的作用。

8.2 生物碱类中药单体

异莲心碱是提取于睡莲属植物莲成熟种子胚芽中的生物碱，具有抗心律失常、抗凋亡、改善心脑血管功能、抗氧化等生物活性。张翔等^[99]通过研

究缺氧缺血致心肌凋亡大鼠模型证实，异莲心碱可降低 Bcl-2/Bax 值，抑制 CK-MB、Caspase-3 的表达，激活 Nrf2 及 HO-1 蛋白表达，抑制细胞凋亡及炎症表达，减轻心肌细胞损伤。异莲心碱可以通过 Nrf2/HO-2 信号通路减轻心肌损伤。

9 基质金属蛋白酶 (MMP) 信号通路

9.1 MMP 信号通路 与 MIRI 的关系

MMP 属于内源性蛋白水解酶家族，能够促进降解细胞外胶原蛋白和帮助组织重塑，对左心室重塑有主要作用^[100]。MIRI 期间使用 MMP 抑制剂可以显著改善心肌细胞的凋亡，稳定心脏功能，Li 等^[101]实验研究表明，降低 MMP 通路的表达对减轻 MIRI 有帮助。Baghirova 等^[102]研究表明，在大鼠 I/R 模型中，MMP-2 活性增加但蛋白水平不变。Wang 等^[103]研究证实，减少 MMP 蛋白表达，可抑制 ROS 发生，减少氧化应激，升高 Bcl-2/Bax 值，降低 MDA 含量，减少心肌细胞凋亡。Wang 等^[104]实验表明，在大鼠缺血再灌注模型中，抑制 MMP 表达可以减少细丝调节蛋白肌钙蛋白 I (TnI) 水解，保护 MIRI。

9.2 生物碱类中药单体

α-玉柏碱是从伸筋草即石松科植物石松中提取的生物碱类，有抑制血小板聚集的作用。刘雨露等^[105]研究表明，α-玉柏碱可以抑制 MMP-2 及 MMP-9 的含量升高，减轻氧化应激，升高 SOD 表达，降低 MDA 水平。此外，α-玉柏碱还可以使血清中 IL-1β、IL-6 和 PEG₂ 等炎症因子水平降低，减轻炎症反应，缓解 MIRI。α-玉柏碱可以通过抑制 MMP 信号通路减轻 MIRI。

生物碱类中药单体作用于多种信号通路治疗 MIRI 的相关机制汇总见表 1。

表 1 生物碱类中药单体作用于多种信号通路治疗 MIRI 的相关机制

Table 1 Mechanisms related to action of alkaloid monomers in treatment of MIRI by multiple signaling pathways

信号通路	中药单体	对象	作用机制	相关靶点
激活 MAPK	苦豆碱 ^[15-16]	SD 大鼠模型	抑制细胞凋亡	LDH↓、CK-MB↓、α-HBDH↓、cTnI↓
	吗啡 ^[17-18]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制细胞凋亡	p-Cx43↑、p-GSK-3β↑
抑制 MAPK	汉防己乙素 ^[19-20]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制细胞凋亡	GSH↑、SOD↑、Bcl-2↑、c-Myc↑、Caspase-3↓、MDA↓、Bax/Bcl-2↓
	氧化槐果碱 ^[21-22]	大鼠模型	抑制炎症反应和氧化应激	CK-MB↓、MB↓、cTnI↓、Bax↓、Caspase-3↓、Bcl-2↑
	益母草碱 ^[23-24]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制细胞凋亡	CytC↓、Caspase-9↓、Caspase-3↓、Bcl-2↑、Bax↓

表 1 (续)

信号通路	中药单体	对象	作用机制	相关靶点
激活 PI3K/Akt	小檗碱 ^[25-26]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制炎症反应	PGC-1 α ↓、SOD↑、LDH↓、MDA↓、Bax↓、Caspase-3↓、Bcl-2↑
	胡椒碱 ^[36-37]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制细胞焦亡	HMGB1↓、IL-1 β ↓、IL-6↓
	去甲乌药 ^[38-39]	SD 大鼠幼崽模型、H9c2 细胞	抑制细胞凋亡	Caspase-3↓、Bcl-2↑、HO-1↑
	氧化苦参 ^[40-41]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制细胞凋亡和氧化应激	SOD↑、HO-1↑、Nrf-2↑、MCP-1↓、IL-6↓
激活 JAK/STAT	秋水仙碱 ^[42-43]	H9C2 细胞缺氧/复氧(H/R)模型	抑制细胞凋亡	CytC↓、Caspase-9↓、Bax↓、Bcl-2↑、ICAM-1↓、cTnl↓、Caspase3↓
	血根碱 ^[44-45]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制炎症反应	HMGB1↓、TNF- α ↓、IL-6↓、LDH↓、CK-MB↓
	川芎嗪 ^[53-54]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制线粒体自噬	Bcl2↑、SOD↑、Bax↓、MDA↓
	粉防己碱 ^[55-57]	H9C2 细胞缺氧/复氧(H/R)模型	抑制细胞凋亡	ROS↓、Bax↓、Bcl-2↑
抑制 JAK/STAT	黄连素 ^[58-59]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制炎症反应	IL-6↓、IL-1 β ↓、TNF- α ↓
抑制 NF- κ B	槐果碱 ^[64-65]	雄性 C57BL/6 小鼠、H9C2 细胞缺氧/复氧(H/R)模型	抑制炎症反应	TNF- α ↓、IL-6↓、IL-1 β ↓、CK↓、CK-MB↓、LDH↓、MCP-1↓、NLRP3↓
激活 AMPK	吴茱萸次碱 ^[66]	LTA 刺激的 RAW 细胞	抑制炎症反应	CGRP↑、TNF- α ↓、IL-6↓、CK↓、TLR4↓
	石斛碱 ^[72-73]	大鼠心脏成肌细胞 H9C2 细胞模型	抑制细胞凋亡	Bax/Cyt-C/caspase3↓、Bcl-2↑、IKK β ↓
	小檗胺 ^[74-75]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制细胞凋亡和氧化应激	MDA↓、ROS↓、Caspase-3↓、HO-1↑、Nrf2↑
	黄连碱 ^[82-84]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制细胞凋亡和炎症反应	LC3-II↓、Caspase-3↓
激活 HIF-1 α	甜菜碱 ^[85-86]	雄性成年 SD 大鼠模型	抑制细胞凋亡和炎症反应	TGF- β 1↓、ET-1↓、MCP-1↓、CAM-1↓
	苦参碱 ^[93-95]	雄性 SD 大鼠	抑制细胞凋亡和氧化应激	TNF- α ↓、CK-MB↓、IL-6↓、LDH↓、Bax↓、COX↑、SOD2↑、
激活 Nrf2/HO-1	异莲心碱 ^[99]	SD 大鼠乳鼠	抑制细胞凋亡和炎症反应	Bcl-2/Bax↑、Caspase-3↓、CK-MB↓、
抑制 MMP	α -玉柏碱 ^[105]	CAL 诱导 Wistar 大鼠 MI/R 损伤模型	抑制炎症反应和氧化应激	MMP-2↓、IL-1 β ↓、IL-6↓、PEG2↓、SOD↑、MDA↓

↓-下调; ↑-上调。
↓-down-regulated; ↑-up-regulated.

10 结语与展望

综上所述,通过激活或抑制 MAPK、PI3K/Akt、JAK/STAT、NF- κ B、AMPK、Rho/ROCK、HIF-1 α 、Nrf2/HO-1、MMP 信号通路可调控细胞凋亡、细胞

自噬、炎症反应、氧化应激水平,进而阻断或减缓 MIRI 的发生。中医药治疗具有价格低廉、效果显著、不良反应小等优势,国内外都十分关注生物碱中药单体对 MIRI 的影响机制,并对此进行了大量

的研究,但此类研究仍然处于成长期,存在一些不足之处:首先,研究对象多为动物和细胞,临床试验较少;其次,对于生物碱类中药单体如何关联各信号通路上下游效应因子,进而影响 MIRI 的机制阐明尚不清楚。今后,随着对各类信号通路与 MIRI 之间的研究更加深入,二者关联更加清晰,中医药在临床防治 MIRI 方面会提供更安全有效的治疗方案。

作者贡献: 沈子豪、张曾宇进行文章的构思与设计;胡小颖、谭湘茹、毛璇进行文章的可行性分析;胡小颖、谭湘茹、毛璇、陈楚灵进行文献/资料收集;沈子豪、张曾宇撰写、修订论文;张冀东负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》2021(冠心病部分内容) [J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(11): 1093-1096.
China Cardiovascular Health and Disease Report 2021 (part of coronary heart disease) [J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2023, 42(11): 1093-1096.
- [2] Frank A, Bonney M, Bonney S, et al. Myocardial ischemia reperfusion injury: From basic science to clinical bedside [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2012, 16(3): 123-132.
- [3] Sánchez-Hernández C D, Torres-Alarcón L A, González-Cortés A, et al. Ischemia/reperfusion injury: Pathophysiology, current clinical management, and potential preventive approaches [J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 8405370.
- [4] Wang R, Dong S W, Xia R, et al. Kinsenoside mitigates myocardial ischemia/reperfusion-induced ferroptosis via activation of the Akt/Nrf2/HO-1 pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 956: 175985.
- [5] Du J, Li Y L, Zhao W. Autophagy and myocardial ischemia [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1207: 217-222.
- [6] Zheng P F, Xie Z L, Yuan Y, et al. Plin5 alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress through inhibiting the lipolysis of lipid droplets [J]. Sci Rep, 2017, 7: 42574.
- [7] Wang S, Liu H, Zhang Y, et al. Efficacy of alkaloids in alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury in rats: A meta-analysis of animal studies [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6661526.
- [8] Zhang Q, Wang L, Wang S Q, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 78.
- [9] 王娅, 刘明珠, 李红俊, 等. 内吗啡肽-1 后处理的心肌保护作用及其对 Erk1/2 信号通路的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(8): 1028-1034.
Wang Y, Liu M Z, Li H J, et al. Effect of endomorphin-1 postconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats and the role of Erk1/2 signaling pathway [J]. J South Med Univ, 2017, 37(8): 1028-1034.
- [10] Jin Q H, Li R B, Hu N, et al. DUSP1 alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by suppressing the Mff-required mitochondrial fission and Bnip3-related mitophagy via the JNK pathways [J]. Redox Biol, 2018, 14: 576-587.
- [11] Yokota T, Wang Y B. p38 MAP kinases in the heart [J]. Gene, 2016, 575(2 Pt 2): 369-376.
- [12] Ashraf M I, Ebner M, Wallner C, et al. A p38MAPK/MK2 signaling pathway leading to redox stress, cell death and ischemia/reperfusion injury [J]. Cell Commun Signal, 2014, 12: 6.
- [13] Cameron S J, Itoh S, Baines C P, et al. Activation of big MAP kinase 1 (BMK1/ERK5) inhibits cardiac injury after myocardial ischemia and reperfusion [J]. FEBS Lett, 2004, 566(1/2/3): 255-260.
- [14] Ruiz-Velasco A, Zi M, Hille S S, et al. Targeting mir128-3p alleviates myocardial insulin resistance and prevents ischemia-induced heart failure [J]. eLife, 2020, 9: e54298.
- [15] Tahir M, Ali S, Zhang W T, et al. Aloperine: A potent modulator of crucial biological mechanisms in multiple diseases [J]. Biomedicines, 2022, 10(4): 905.
- [16] Hu Z Y, Li J X, Liu Q H, et al. The plant-derived alkaloid aloperine prevents ischemia/reperfusion injury-induced sudden cardiac death [J]. FASEB J, 2023, 37(7): e22999.
- [17] Okubo S, Tanabe Y, Takeda K, et al. Ischemic preconditioning and morphine attenuate myocardial apoptosis and infarction after ischemia-reperfusion in rabbits: Role of delta-opioid receptor [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(4): H1786-H1791.
- [18] 杨婉. p38 MAPK 信号通路在吗啡预处理减轻心力衰竭大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用及其机制 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
Yang W. Role of p38 MAPK signaling pathway in morphine preconditioning to alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury in rats with heart failure and its mechanism [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2017.
- [19] Chen B N, Song Y, Zhan Y J, et al. Fangchinoline inhibits non-small cell lung cancer metastasis by reversing epithelial-mesenchymal transition and suppressing the cytosolic ROS-related Akt-mTOR signaling pathway [J].

- Cancer Lett, 2022, 543: 215783.
- [20] 李昌, 王爱玲, 肖跃红, 等. 汉防己乙素抑制 P38 MAPK 和 ERK1/2 的磷酸化缓解心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡和线粒体氧化损伤 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(5): 336-342.
- Li C, Wang A L, Xiao Y H, et al. Fangchinoline inhibits P38 MAPK and ERK1/2 phosphorylation and mitigates myocardial cell apoptosis and mitochondrial oxidative damage in myocardial ischemia/reperfusion rats [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2020, 34(5): 336-342.
- [21] Lu Y Q, Lou J Y, Liu X J, et al. Oxsophocarpine reduces oxygen-glucose deprivation-induced microglial activation and injury [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(5): 2266-2275.
- [22] 吴豫, 邓伦志, 徐凯, 等. 氧化槐果碱对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及机制 [J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 45(6): 473-478.
- Wu Y, Deng L Z, Xu K, et al. Protective effect of oxsophocarpine on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats and its mechanism [J]. J Med Mol Biol, 2023, 45(6): 473-478.
- [23] Li Y Y, Lin Y K, Liu X H, et al. Leonurine: From gynecologic medicine to pleiotropic agent [J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(2): 152-160.
- [24] Shen S Y, Wu G J, Luo W, et al. Leonurine attenuates angiotensin II-induced cardiac injury and dysfunction via inhibiting MAPK and NF- κ B pathway [J]. Phytomedicine, 2023, 108: 154519.
- [25] Ai X P, Yu P L, Peng L X, et al. Berberine: A review of its pharmacokinetics properties and therapeutic potentials in diverse vascular diseases [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 762654.
- [26] 朱栋栋, 王呈呈. 基于 MAPK 信号通路观察黄连素对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌能量代谢的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(23): 5861-5866.
- Zhu D D, Wang C C. Effect of berberine on myocardial energy metabolism in rats with heart failure after myocardial infarction based on MAPK signal pathway [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(23): 5861-5866.
- [27] Wang J C, Hu K L, Cai X Y, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(1): 18-32.
- [28] Peng Y, Wang Y Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: Are we making headway? [J]. Front Oncol, 2022, 12: 819128.
- [29] Yu D M, Xiong J X, Gao Y Z, 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.
- [30] Lv X W, Xu T T, Wu Q, et al. 6-gingerol activates PI3K/Akt and inhibits apoptosis to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 9024034.
- [31] Liao Y J, Li H, Pi Y N, et al. Cardioprotective effect of IGF-1 against myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt pathway in rats *in vivo* [J]. J Int Med Res, 2019, 47(8): 3886-3897.
- [32] 沈子豪, 黄益桃, 游伊珺, 等. 基于 PI3K/Akt、NF- κ B 信号通路探讨中医药防治心肌缺血再灌注损伤的机制 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(12): 36-42.
- Shen Z H, Huang Y T, You Y J, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine in preventing and treating myocardial ischemia-reperfusion injury based on the PI3K/Akt, NF- κ B signaling pathway [J]. Pract J Card Cereb Pneum Vasc Dis, 2023, 31(12): 36-42.
- [33] Li X F, Hu X R, Wang J C, et al. Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to the protection of hesperidin against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Int J Mol Med, 2018, 42(4): 1917-1924.
- [34] Xu T T, Qin G W, Jiang W, et al. 6-gingerol protects heart by suppressing myocardial ischemia/reperfusion induced inflammation via the PI3K/Akt-dependent mechanism in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 6209679.
- [35] Wang D, Zhang X J, Li D F, et al. Kaempferide protects against myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of the PI3K/Akt/GSK-3 β pathway [J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 5278218.
- [36] Guo X, Hu S, Liu J J, et al. Piperine protects against pyroptosis in myocardial ischaemia/reperfusion injury by regulating the miR-383/RP105/AKT signalling pathway [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(1): 244-258.
- [37] Li Y P, Chen Z, Cai Y H. Piperine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(4): 374.
- [38] Wu M P, Zhang Y S, Zhou Q M, et al. Higenamine protects ischemia/reperfusion induced cardiac injury and myocyte apoptosis through activation of β 2-AR/PI3K/AKT signaling pathway [J]. Pharmacol Res, 2016, 104: 115-123.
- [39] Wang X P, Li X J, Wu J F, et al. Higenamine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2019, 24(5): 859-869.
- [40] Ma X N, Yang S Q, Zhang J C, et al. Research progress on

- pharmacological action of Kushen (*Sophorae Flavescentis Radix*) [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2023, 25(1): 152-156.
- [41] 宋鑫, 刘亚平, 王宇浩, 等. 氧化苦参碱通过 Akt-eNOS-NO 信号通路改善棕榈酸诱导的血管内皮细胞损伤 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(3): 525-531.
Song X, Liu Y P, Wang Y H, et al. Oxymatrine improves palmitic acid-induced vascular endothelial cell injury through Akt-ENOS-NO signaling pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(3): 525-531.
- [42] Tang Y J, Shi C Y, Qin Y Y, et al. Network pharmacology-based investigation and experimental exploration of the antiapoptotic mechanism of colchicine on myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 804030.
- [43] Mewton N, Roubille F, Bresson D, et al. Effect of colchicine on myocardial injury in acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2021, 144(11): 859-869.
- [44] Qi X Y, Chen Y L, Liu S, et al. Sanguinarine inhibits melanoma invasion and migration by targeting the FAK/PI3K/AKT/mTOR signalling pathway [J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 696-709.
- [45] Wang Q, Dai P, Bao H, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of sanguinarine following cerebral ischemia in rats [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1): 263-268.
- [46] 张曾宇, 侯佳豪, 吴玲玲, 等. JAK2-STAT3 信号通路在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制及其中医药防治机制进展 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2023, 31(2): 135-140.
Zhang Z Y, Hou J H, Wu L L, et al. Effect mechanism of JAK2-STAT3 signaling pathway on myocardial ischemia reperfusion injury and its TCM prevention and treatment mechanism [J]. Pract J Card Cereb Pneu Vasc Dis, 2023, 31(2): 135-140.
- [47] Liao C L, Liu Y, Huang M Z, et al. Myocardial ischemia reperfusion injury is alleviated by curcumin-peptide hydrogel via upregulating autophagy and protecting mitochondrial function [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 89.
- [48] Yue P P, Lv X Y, You J, et al. Hypothermic oxygenated perfusion attenuates DCD liver ischemia-reperfusion injury by activating the JAK2/STAT3/HAX1 pathway to regulate endoplasmic reticulum stress [J]. Cell Mol Biol Lett, 2023, 28(1): 55.
- [49] Zhao G L, Yu L M, Gao W L, et al. Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(3): 354-367.
- [50] Li F, Zhang Y, Zeng D L, et al. The combination of three components derived from Sheng MaiSan protects myocardial ischemic diseases and inhibits oxidative stress via modulating MAPKs and JAK2-STAT3 signaling pathways based on bioinformatics approach [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 21.
- [51] Xiao S N, Zhang Y, Liu Z H, et al. Alpinetin inhibits neuroinflammation and neuronal apoptosis via targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway in spinal cord injury [J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(4): 1094-1108.
- [52] Li L N, Li M X, Li Y Y, et al. Exogenous H₂S contributes to recovery of ischemic post-conditioning-induced cardioprotection by decrease of ROS level via down-regulation of NF- κ B and JAK2-STAT3 pathways in the aging cardiomyocytes [J]. Cell Biosci, 2016, 6: 26.
- [53] Feng Y, Dong H, Zheng L Y. Ligustrazine inhibits inflammatory response of human endometrial stromal cells through the STAT3/IGF2BP1/RELA axis [J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 666-673.
- [54] 陈乘波, 陈天宝, 许友榜. 川芎嗪通过 JAK2/STAT3 信号通路调节线粒体自噬减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(7): 819-823.
Chen C B, Chen T B, Xu Y B. Mechanism of ligustrazine on mitochondrial autophagy reducing myocardial ischemia reperfusion injury through JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(7): 819-823.
- [55] Liu T, Liu X, Li W H. Tetrandrine, a Chinese plant-derived alkaloid, is a potential candidate for cancer chemotherapy [J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 40800-40815.
- [56] Zhao W, Wu Y Y, Ye F H, et al. Tetrandrine ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury through miR-202-5p/TRPV2 [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 8870674.
- [57] Zhang T J, Guo R X, Li X, et al. Tetrandrine cardioprotection in ischemia-reperfusion (I/R) injury via JAK3/STAT3/Hexokinase II [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 813: 153-160.
- [58] Wang K, Feng X C, Chai L W, et al. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects [J]. Drug Metab Rev, 2017, 49(2): 139-157.
- [59] 张童. 黄连素预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 四川医学, 2018, 39(4): 393-396.
Zhang T. Berberine pretreatment ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Sichuan Med J, 2018, 39(4): 393-396.
- [60] Wang B R, Shen J. NF- κ B inducing kinase regulates intestinal immunity and homeostasis [J]. Front Immunol,

- 2022, 13: 895636.
- [61] Zhuang L F, Zong X, Yang Q, et al. Interleukin-34-NF- κ B signaling aggravates myocardial ischemic/reperfusion injury by facilitating macrophage recruitment and polarization [J]. *Ebio Med*, 2023, 95: 104744.
- [62] Bai Y J, Li Z G, Liu W H, et al. Biochanin A attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(11): e201901104.
- [63] Li C L, Fang M, Lin Z K, et al. MicroRNA-24 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via the NF- κ B/TNF- α pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1288.
- [64] Wang F L, Wang H, Wang J H, et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of sophocarpine from *Sophora viciifolia* Hance. [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 8: 8893563.
- [65] Zhou W, Fu Y, Xu J S. Sophocarpine alleviates isoproterenol-induced kidney injury by suppressing inflammation, apoptosis, oxidative stress and fibrosis [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7868.
- [66] Jayakumar T, Yang C M, Yen T L, et al. Anti-inflammatory mechanism of an alkaloid rutaecarpine in LTA-stimulated RAW 264.7 cells: Pivotal role on NF- κ B and ERK/p38 signaling molecules [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5889.
- [67] Herzig S, Shaw R J. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-135.
- [68] 胡雅琪, 刘建和. 中医药调控 AMPK 信号通路治疗心肌缺血再灌注损伤研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 213-221.
- Hu Y Q, Liu J H. Traditional Chinese medicine in treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(13): 213-221.
- [69] 高苑, 刘振兵. 细胞凋亡在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展 [J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(14): 195-198.
- Gao Y, Liu Z B. Research progress of apoptosis in myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Clin Res Pract*, 2023, 8(14): 195-198.
- [70] Wang Y C, Sun H, Song J, et al. MiR-139-5p protect against myocardial ischemia and reperfusion (I/R) injury by targeting autophagy-related 4D and inhibiting AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(9): 10140-10151.
- [71] Sharma A, Anand S K, Singh N, et al. AMP-activated protein kinase: An energy sensor and survival mechanism in the reinstatement of metabolic homeostasis [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 428(1): 113614.
- [72] Chen X, Li X, Zhang W Y, et al. Activation of AMPK inhibits inflammatory response during hypoxia and reoxygenation through modulating JNK-mediated NF- κ B pathway [J]. *Metabolism*, 2018, 83: 256-270.
- [73] Wan C F, Wei Y Y, Ma J G, et al. Protective effects of scoparone against ischemia-reperfusion-induced myocardial injury [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1752-1760.
- [74] Zhang H, Zhu T, Fu R Q, et al. Combination of detoxified pneumolysin derivative Δ A146Ply and berbamine as a treatment approach for breast cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 247-261.
- [75] Xu C N, Liu Y, Yang J, et al. Effects of berbamine against myocardial ischemia/reperfusion injury: Activation of the 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase/nuclear factor erythroid 2-related factor pathway and changes in the mitochondrial state [J]. *Biofactors*, 2022, 48(3): 651-664.
- [76] Kimura T, Horikoshi Y, Kuriyagawa C, et al. Rho/ROCK pathway and noncoding RNAs: Implications in ischemic stroke and spinal cord injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11573.
- [77] Wang Z H, Ren D B, Zheng P. The role of Rho/ROCK in epileptic seizure-related neuronal damage [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(4): 881-887.
- [78] Zeng C, Zeng B N, Dong C J, et al. Rho-ROCK signaling mediates entotic cell death in tumor [J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 4.
- [79] Zhang Y, Liu S X, Li X C, et al. Protective effect of fasudil on hydrogen peroxide-induced oxidative stress injury of H9C2 cardiomyocytes [J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 8177705.
- [80] 孟培培, 王蓓, 刘光, 等. 基于 RhoA/ROCK 信号通路探讨人参皂苷 Rg2 对曲妥珠单抗引起的大鼠心功能及心肌细胞损伤的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(18): 3357-3361.
- Meng P P, Wang B, Liu G, et al. Based on RhoA/ROCK signaling pathway, the effects of ginsenoside Rg2 on rat cardiac function and myocardial cell damage induced by trastuzumab were investigated [J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2023, 21(18): 3357-3361.
- [81] Liu C, Li Y. Propofol relieves inflammation in MIRI rats by inhibiting Rho/Rock signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(2): 976-984.
- [82] Wu J S, Luo Y, Deng D H, et al. Coptisine from *Coptis chinensis* exerts diverse beneficial properties: A concise

- review [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12): 7946-7960.
- [83] Zhai J J, Li Z P, Zhang H F, et al. Coptisine mitigates diabetic nephropathy via repressing the NLRP3 inflammasome [J]. Open Life Sci, 2023, 18(1): 20220568.
- [84] Yan Y, Zhang Z H, Chen Y C, et al. Coptisine alleviates pristane-induced lupus-like disease and associated kidney and cardiovascular complications in mice [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 929.
- [85] 袁娅妮. 甜菜碱调控 RhoA/ROCK 信号通路抑制大鼠急性心肌缺血性损伤作用的研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2015.
Yuan Y N. Inhibitory effect of betaine on acute myocardial ischemic injury in rats by regulating RhoA/ROCK signaling pathway [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2015.
- [86] Zhang M, Wang X L, Shi H, et al. Betaine inhibits NLRP3 inflammasome hyperactivation and regulates microglial M1/M2 phenotypic differentiation, thereby attenuating lipopolysaccharide-induced depression-like behavior [J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 9313436.
- [87] Rashid M, Zadeh L R, Baradaran B, et al. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression [J]. Gene, 2021, 798: 145796.
- [88] Zhang L, Li L, Liu H, et al. HIF-1 α activation by a redox-sensitive pathway mediates cyanide-induced BNIP3 upregulation and mitochondrial-dependent cell death [J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(1): 117-127.
- [89] 刘辉. HIF-1 α 介导黄芪甲苷后处理抗心肌缺血再灌注损伤作用及机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
Liu H. The effects of Astragaloside post IV -treatment against myocardial ischemia and reperfusion by activation of the Hif-1 α signaling pathway [D]. Xi'an: Fourth Military Medical University, 2014.
- [90] 张明, 周刚, 戚家峰, 等. HIF-1 α 和 NF- κ B 在实验性心肌缺血再灌注损伤中的表达 [J]. 牡丹江医学院学报, 2015, 36(4): 4-6.
Zhang M, Zhou G, Qi J F, et al. The expression of HIF-1 α and NF- κ B in experimental myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. J Mudanjiang Med Univ, 2015, 36(4): 4-6.
- [91] Zhao M, Wang S T, Zuo A N, et al. HIF-1 α /JMJD1A signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury [J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1): 40.
- [92] 韦皓, 许玉霞, 秦莉, 等. HIF-1 α 通过 TLR4/NF- κ B 信号通路对心肌缺血-再灌注大鼠心肌损伤的保护机制分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(10): 1017-1020.
- Wei H, Xu Y X, Qin L, et al. Protective mechanism of HIF-1 α on myocardial injury in rats with myocardial ischemia-reperfusion by TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. J Clin Exp Med, 2019, 18(10): 1017-1020.
- [93] 吴茸, 王栋, 王晶敏, 等. 苦参碱调节 IL-6/STAT3/NF- κ B 信号通路对炎症性肠病大鼠 Th17/Treg 平衡的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2023, 44(5): 809-816.
Wu R, Wang D, Wang J M, et al. Influence of matrine on Th17/Treg balance in rats with inflammatory bowel disease by regulating IL-6/STAT3/NF- κ B signaling pathway [J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2023, 44(5): 809-816.
- [94] 杨彩艳, 郑萍, 王小萍, 等. 苦参碱对高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 880-884.
Yang C Y, Zheng P, Wang X P, et al. Cardioprotective effect of matrine on myocardial ischemia in hypercholesterolemia rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2008, 39(6): 880-884.
- [95] 聂黎虹, 赵瑞宁, 丁娟, 等. 苦参碱对大鼠急性心肌缺血性损伤的保护作用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(6): 742-744.
Nie L H, Zhao R N, Ding J, et al. Protective effects of matrine on acute myocardial ischemic injury in rats [J]. J Ningxia Med Univ, 2009, 31(6): 742-744.
- [96] Liu X J, Lv Y F, Cui W Z, et al. Icaritin inhibits hypoxia/reoxygenation-induced ferroptosis of cardiomyocytes via regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(11): 2966-2976.
- [97] 陶卉, 段晓宇, 刘筱, 等. Nrf2/HO-1 通路通过调控内质网应激改善小鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤的作用研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(3): 296-300.
Tao H, Duan X Y, Liu X, et al. Nrf2/HO-1 pathway improves Anoxia/reoxygenation-induced injury in murine cardiomyocytes via regulating endoplasmic reticulum stress [J]. J Bengbu Med Coll, 2023, 48(3): 296-300.
- [98] Ji H Y, Xiao F, Li S B, et al. GRP78 effectively protect hypoxia/reperfusion-induced myocardial apoptosis via promotion of the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(2): 1228-1236.
- [99] 张翔, 张博方. 异莲心碱促进 Nrf2/HO-1 通路减轻缺氧/复氧致心肌细胞凋亡的机制研究 [J]. 河北医药, 2023, 45(11): 1611-1615, 1620.
Zhang X, Zhang B F. Mechanism of isoliensinine in reducing myocardial cell apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation by promoting Nrf2/HO 1 signaling pathway [J]. Hebei Med J, 2023, 45(11): 1611-1615, 1620.
- [100] King M K, Coker M L, Goldberg A, et al. Selective matrix

- metalloproteinase inhibition with developing heart failure: Effects on left ventricular function and structure [J]. *Circ Res*, 2003, 92(2): 177-185.
- [101] Li F Y, Liu D Z, Liu M, et al. Tregs biomimetic nanoparticle to reprogram inflammatory and redox microenvironment in infarct tissue to treat myocardial ischemia reperfusion injury in mice [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 251.
- [102] Baghirova S, Hughes B G, Poirier M, et al. Nuclear matrix metalloproteinase-2 in the cardiomyocyte and the ischemic-reperfused heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 94: 153-161.
- [103] Wang J Y, Deng M, Yang J N, et al. FOXN4 affects myocardial ischemia-reperfusion injury through HIF-1 α /MMP2-mediated ferroptosis of cardiomyocytes [J]. *Cell Mol Biol*, 2023, 69(6): 214-225.
- [104] Wang W J, Schulze C J, Suarez-Pinzon W L, et al. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2002, 106(12): 1543-1549.
- [105] 刘雨露, 朱子贵, 张建新, 等. α -玉柏碱减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(2): 287-293.
- Liu Y L, Zhu Z G, Zhang J X, et al. Reduced myocardial ischemia reperfusion injury in rats with α -obscurine [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2022, 42(2): 287-293.

[责任编辑 刘东博]