

中医药靶向调控线粒体质量控制系统治疗心肌缺血再灌注损伤研究进展

葛 腾¹, 齐鸿飞^{1,2}, 姚 彬¹, 宁 博¹, 赵明君^{1,3*}

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000

2. 陕西省中西医结合心血管病防治重点实验室, 陕西 咸阳 712000

3. 陕西中医药大学附属医院 心血管一科, 陕西 咸阳 712000

摘 要: 心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 是心梗后血流恢复再灌注诱发的一种疾病, 以心肌细胞坏死、凋亡、线粒体功能障碍为主要病理特征, 可能出现心肌顿抑、再灌注性心律失常和再发心绞痛等症状。线粒体是细胞代谢的基石, 而线粒体质量控制系统 (mitochondrial quality control, MQC) 是线粒体内环境稳态的根基, 也是反映线粒体质量的一个网络系统, 对于监测和维持线粒体内环境稳态至关重要。而 MQC 紊乱可能导致 MIRI。近年来, 中医疗法可通过多途径、多靶点、多层次显著改善 MIRI。通过对中医药基于 MQC 治疗 MIRI 的研究进展进行梳理, 为中医药治疗 MIRI 相关基础研究的转化以及拓展临床思路提供借鉴。

关键词: 心肌缺血再灌注损伤; 中医药; 线粒体生物发生; 线粒体动力学; 线粒体自噬; 线粒体氧化应激; 线粒体蛋白稳态; 线粒体凋亡

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)15-5331-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.15.031

Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of myocardial ischemia reperfusion injury through targeted regulation of mitochondrial quality control system

GE Teng¹, QI Hongfei^{1,2}, YAO Bin¹, NING bo¹, ZHAO Mingjun^{1,3}

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

2. Shaanxi Key Laboratory of Integrated Traditional and Western Medicine for Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases, Xianyang 712000, China

3. Cardiovascular Division, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: Myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI) is a disease induced by blood flow recovery and reperfusion after myocardial infarction, which is mainly characterized by myocardial cell necrosis, apoptosis and mitochondrial dysfunction. Symptoms such as myocardial stunning, reperfusion arrhythmias, and recurrent angina may occur. Mitochondria are the cornerstone of cell metabolism, and mitochondrial quality control (MQC) system is the foundation of mitochondrial homeostasis, is also a network system, reflect the quality of mitochondria and is vital for monitoring and maintenance of mitochondrial homeostasis. However, MQC disorder may lead to MIRI. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) therapy can significantly improve MIRI through multi-pathways, multi-targets and multi-levels. By summarizing the research progress of TCM therapy in the treatment of MIRI based on MQC, this study provides a reference for the transformation of basic research related to TCM therapy in the treatment of MIRI as well as the expansion of clinical thinking.

Key words: myocardial ischemia reperfusion injury; traditional Chinese medicine; mitochondrial biogenesis; mitochondrial dynamics; mitophagy; mitochondrial oxidative stress; mitochondrial protein homeostasis; mitochondrial apoptosis

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (2018YFC1704204); 名中医赵明君传承工作室建设项目 (2019007); 陕西省教育厅重点实验室项目 (22JS005); 陕西省教育厅专项科研计划 (21JK0606); 咸阳市重点研发计划项目 (L2023-ZDYF-SF-047)

作者简介: 葛 腾, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合防治心血管病、络病的基础与临床。E-mail: 583203372@qq.com

*通信作者: 赵明君, 主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合防治心血管病、络病的基础与临床研究。E-mail: zmj7125@163.com

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 是指堵塞的心肌血液灌注恢复后发生的心肌细胞损伤^[1]。相关研究表明全世界每年大约有超过 700 万人被诊断为急性冠脉综合征, 虽然及时进行经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 或血运重建术后可降低患者死亡率, 但是与其他疾病相比患者死亡率仍然较高^[2]。随着我国心肌梗死发生率逐年上升, MIRI 患病率也随之升高。心肌细胞在血液灌注恢复后更易发生损伤, 且情况更加严重, 甚至出现不可逆的损害^[3]。MIRI 已成为心内科学目前亟待解决的主要问题, 但因其病理机制复杂, 仍处于探索阶段, 故未有特效治疗药物。而目前被广泛接受的机制中大多都与线粒体内环境稳态息息相关^[4-5]。线粒体质量控制系统 (mitochondrial quality control, MQC) 是调节线粒体内环境稳态的关键点, 可维持线粒体数量、形态、质量的相对稳定, 保证功能与结构的完整性^[6], 因此, 探索 MQC 如何调控线粒体内环境稳态对预防 MIRI 尤为重要。目前研究表明 MQC 调控 MIRI 的发生发展涉及多环节、多靶点、多途径, 主要包括线粒体生物发生、动力学、自噬、氧化应激、蛋白稳态、细胞凋亡等。此外, MQC 的适度调控对心肌细胞是一种有益的代偿反应, 而过度激活可能进一步使线粒体功能发生紊乱, 导致心肌发生损伤, 因此 MQC 调控具有双向性^[7]。故此, 探索靶向调控 MQC 对治疗 MIRI 十分重要, 在此基础上总结中医药相关疗法靶向 MQC 干预 MIRI, 为 MIRI 的新型治疗策略研究提供借鉴及思路。

MIRI 表现为胸痛、心律失常、心肌顿抑、心肌细胞水肿等, 与中医的“胸痹”“心悸”相似。而主要病机是在胸痹基础上形成的。《难经》记载: “气主响之, 血主濡之”, 气是血液生成的动力, 血是气化的载体, 气与血相互转化、相互依从。因此若血液运行骤停, 心失濡养, 所致心中悸动不安; 《金匱要略》曰: “胸痹而痛, 所以然者, 则其极虚故也”, 复流后血液虽得以通畅, 但正气仍亏, 不能推动全身络脉血液运行, 甚可再发瘀血致心肌细胞不能恢复正常状态, 出现“无复流”现象, 导致心肌顿抑; 久病虚衰, 气血不足, 气虚与血瘀相互掺杂, 进一步导致机体紊乱, 气机升降失衡, 水液停聚发为心肌细胞水肿、凋亡和心脏损伤, 故发疾病。因此病机仍以气血亏虚为本, 痰浊瘀血阻络为标, 治法应以益气活血祛瘀为主。课题组前期使用 CiteSpace 与 Meta 分析证

明中医药在治疗 MIRI 方面疗效确切^[8-9], 且可通过多靶点、多途径调节线粒体凋亡改善 MIRI^[10], 并且进一步探讨了 MIRI 的发病机制及预防靶点^[11]。在此基础上, 本文进一步从线粒体稳态和 MQC 方面深入总结中医药靶向治疗 MIRI, 为中医药防治 MIRI 提供更充实的依据与方向。

1 线粒体内环境稳态是细胞基础代谢的基石

线粒体几乎存在于所有真核细胞中, 主要功能是产生以三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 为主的能量。此外, 线粒体为调节信号传导、细胞代谢的主要场所, 可进一步调控氧化应激、炎症反应、内质网 Ca^{2+} 超载、细胞凋亡、自噬等^[12]。线粒体功能受到伤害时, 会过量产生超氧化物并出现大量堆积, 从而加速线粒体功能紊乱, 导致氧化 DNA 损伤, 破坏细胞存活和增殖^[13]。线粒体一些成分和代谢产物可以作为损伤相关分子模式释放到细胞质或细胞外环境, 从而促进炎症反应的发生, 当线粒体自我稳态系统超载或存在缺陷时, 这些炎症反应成为严重疾病的诱因^[14]。此外, Ca^{2+} 离子在细胞器功能和动态平衡中具有重要作用, 承担第 2 信使的角色, 受到内质网-线粒体共同调节。当内质网-线粒体失衡时, 病毒利用 Ca^{2+} 信号产生感染, 逃避宿主免疫防御, 造成疾病的发生^[15]。在正常情况下线粒体具有使蛋白导入、分类、折叠和降解功能, 当线粒体蛋白稳态紊乱时可导致线粒体功能障碍破坏, 并阻止有丝分裂进程, 甚至导致细胞凋亡, 从而直接影响心脏功能出现相关的心肌疾病^[16]。当前研究表明线粒体能产生或降解几乎所有蛋白质组成的 20 种氨基酸, 因此维持线粒体稳态对细胞功能和生存尤为重要, 是真核细胞中能量产生、代谢和细胞信号转导的中心枢纽^[17]。

2 MQC 是线粒体内环境稳态的根基

线粒体是执行和协调细胞内各种代谢过程的重要细胞器, 既能产生促进细胞存活的 ATP, 又能诱导凋亡控制细胞死亡, 因此必须有严格的控制机制调节线粒体的质量, 以避免功能失调的线粒体对正常细胞造成损伤, 而细胞已经进化出协调蛋白质和细胞器质量控制的机制^[18]。MQC 就是一种线粒体内源性的调节程序, 也是反映线粒体质量的一个网络系统, 对于监测和维持线粒体内稳态至关重要^[6], 其通过细胞信号、分子蛋白质等多方面、多层次传导信息。在分子层面上, 能灵敏感知机体内分子信号传导的平衡, 并向细胞核发出信号来调节失衡机

制；在外界刺激下，也可以通过诱导分裂或融合改变线粒体形态。且在严重极端情况下，线粒体可被自身的自噬降解^[6]。因此，MQC 涉及的线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬、氧化应激、蛋白稳态、细胞凋亡等，其作用对细胞稳态调节尤为重要^[19]，此外，还可以提升线粒体的功能，抑制器官衰老^[20]。故 MQC 对真核生物的生存和功能具有重要作用，若 MQC 受损后可以激活先天的免疫反应，包括炎症小体介导的信号转导和环鸟苷酸-腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激因子调节的干扰素反应^[21]。目前研究已经证明 MQC 参与多种疾病的发展，其中包括缺血再灌注损伤^[6]。

2.1 线粒体生物发生紊乱与 MIRI

线粒体生物发生是指线粒体数量增加和质量改善而扩充线粒体池的过程，从现有的线粒体中产生新的线粒体，是一种自我更新的途径，对外界应激的一种反应，与细胞周期密切相关^[22]。具有调节线粒体质量和功能，刺激或抑制机体内信号通路的传导，发挥修复和再生衰老细胞的作用^[23]，对调节细胞稳态具有重要意义。目前已有研究表明线粒体生物发生与细胞凋亡关系紧密^[24]，且课题组前期研究表明细胞凋亡是调节 MIRI 的关键环节^[10-11]。机制可能是 MIRI 发生后刺激线粒体外膜透化，导致线粒体凋亡因子进入细胞质，释放细胞色素 C，形成凋亡小体，导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine-aspartate protease-3, Caspase-3)、Caspase-7 激活使细胞凋亡，进一步使细胞的线粒体生物发生紊乱，导致心肌细胞受损。目前研究已经证明过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 是线粒体生物发生的中枢调节因子。而发生 MIRI 后，腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) 表达被活化，启动心脏保护机制，并通过磷酸化进一步激活 PGC-1 α ，随后磷酸化和去乙酰化的 PGC-1 α 与核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 和线粒体转录因子 A 相互作用，启动线粒体 DNA 的转录和复制，并合成新的线粒体，调控心肌细胞凋亡^[25]。在心肌缺血再灌注大鼠模型中证明显著上调 PGC-1 α 的蛋白表达和 mRNA 水平后能降低大鼠的心肌细胞凋亡，改善心肌梗死与病理形态^[26]。此外，另一项关于糖尿病大鼠 MIRI 的作用机制研究表明，激活 AMPK/沉默信息调节因子 1 (silent

information regulator 1, SIRT1) /PGC-1 α 通路可抑制心肌缺血再灌注糖尿病大鼠模型的心肌细胞凋亡，改善 MIRI^[27]。

2.2 线粒体动力学异常与 MIRI

线粒体动力学是指线粒体裂变和融合过程，是线粒体新旧循环交换的基础。目前已经被证明，裂变和融合的动态平衡可有效防止线粒体损伤，稳定线粒体内稳态，从而进一步恢复线粒体功能^[28]。首先，MIRI 发生后线粒体裂变增强，可能是由于双特异性磷酸酶 1 (dual-specificity phosphatase 1, DUSP1) 缺失，而 DUSP1 缺失可激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)，JNK 与线粒体裂变因子 (mitochondrial fission factor, Mff) 结合后激活其表达；同样 MIRI 提高孤核受体 4A1 的表达，促进 Mff 的磷酸化。而 Mff 磷酸化后吸引胞质中的动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 固定于线粒体上，在线粒体周围形成一个潜在的收缩环，激活线粒体裂变^[29]。其次，MIRI 发生后线粒体融合减弱，可能是线粒体融合必要的 2 种调节剂，即线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2) 和视神经萎缩蛋白 1 (optical atrophy 1, OPA1)，在 MIRI 刺激下表达下调，导致线粒体融合减弱、心肌细胞损伤。另一方面还导致线粒体活性氧产生增加，损伤线粒体呼吸复合体，抑制线粒体融合^[30]。研究发现，在 MIRI 大鼠中下调 DUSP9 的表达可促进心肌细胞凋亡，而上调 DUSP9 表达可增强抗凋亡作用，证明 MIRI 可能与线粒体裂变激活有关^[31]。另一项研究表明，经过运动训练后显著保护 MIRI 的心肌细胞，其机制与 Mfn1 和 Mfn2 水平升高，Drp1 表达降低相关^[32]。Jiang 等^[33]发现 Mfn2 和 OPA1 表达升高，Drp1 表达降低有利于改善线粒体功能，进一步保护心肌细胞的再灌注损伤。

2.3 线粒体自噬调节失衡与 MIRI

正常的线粒体自噬是一种生理保护机制，能够选择性隔离细胞内受损的线粒体进行自噬。从而维持线粒体稳态，防止线粒体紊乱，避免细胞受损^[4]。线粒体自噬分为受体依赖性和非受体依赖性途径。如 B 淋巴细胞瘤-2 相互作用蛋白 3 (B-cell lymphoma-2 interacting protein 3, BNIP3)、FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain containing 1, FUNDC1) 和 NIP3 样蛋白 X (NIP3-like protein X, NIX) 在外膜上表达，被称为受体依赖性途径；而 Parkin 蛋白存在于细胞质中，刺激后直接启动线粒

体自噬,称为非受体依赖性途径。MIRI 与受体依赖性自噬和非受体依赖性自噬均有密切关系,且自噬是一把双刃剑,适度自噬可以抗凋亡,提高线粒体质量与功能,而过度自噬导致细胞死亡,损害线粒体稳态。目前相关研究表明,FUNDC1 受体依赖性途径激活后线粒体自噬增强,减少活性氧的产生、清除受损线粒体和阻断凋亡来保护线粒体,而缺血再灌注损伤发生时显著减少 FUNDC1 的表达,导致线粒体的自噬停止,增加细胞凋亡可能性^[34]。而另一项研究表明再灌注 24 h 后 Parkin 非受体依赖性途径诱导的内皮细胞线粒体自噬显著升高^[35],导致自噬的发生,从而损害内皮代谢,最终打开线粒体通透性转化孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP),导致线粒体细胞死亡^[36]。此外,MIRI 还可能影响活性氧、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthases, eNOS) 和内皮素-1 来调节内皮细胞的线粒体能量代谢,控制着内皮屏障和微血管完整性,这些机制均调控线粒体自噬^[30,37]。Yang 等^[38]证明 FUNDC1 过表达能增强线粒体自噬,抑制 NLRP3 炎性小体介导的炎症反应,减少缺血再灌注损伤。Liu 等^[39]在 MIRI 大鼠中采用药物激活 PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) /泛素蛋白连接酶 (Parkin) 通路后调控线粒体自噬,进一步显著降低了心肌梗死面积,改善心肌结构异常,对 MIRI 发挥保护作用。

2.4 线粒体氧化应激过度与 MIRI

氧化应激是由机体内氧化与抗氧化的机制失衡导致,而线粒体是氧化应激的主要发生场所。因此,氧化应激反应的产生会对细胞的线粒体和蛋白质造成不可逆的损害,从而导致线粒体细胞色素 C 的释放,进一步激活线粒体凋亡途径^[40]。目前研究证明氧化应激可能参与 MIRI,而 MIRI 发生也会加剧氧化应激反应^[41]。心肌缺血期间细胞线粒体受到损伤导致氧化磷酸化受损,直接影响活性氧过量产生和 ATP 生成不足。因此,无氧呼吸生成乳酸增多,导致 pH 值降低。再灌注时恢复 pH 值,但 H^+/Na^+ 、 Na^+/Ca^{2+} 交换增强,从而发生钙超载造成 MIRI;同时,当心肌缺血时 mPTP 关闭,而再灌注后保持开放,所致活性氧、细胞色素 C 释放到细胞内,导致细胞凋亡,进一步加重 MIRI^[42]。Nie 等^[43]证明 MIRI 时,氧化应激相关指标显著升高,而吸入氢气后心肌缺血再灌注模型大鼠的氧化应激指标、心肌梗死

大小、无回流面积、心脏功能、微观结构和线粒体形态均有明显改善,证明氧化应激与 MIRI 息息相关。Yi 等^[3]发现积雪草酸治疗 MIRI 时能调节活性氧,缓解氧化应激,稳定线粒体结构,保护心肌细胞损伤。

2.5 线粒体蛋白稳态失调与 MIRI

线粒体蛋白稳态主要是利用分子伴侣蛋白系统与泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统的相互协调维持平衡,对线粒体内环境稳态至关重要^[44]。研究证明泛素-蛋白酶体偶联降低会导致 MIRI 发生。因此激活泛素-蛋白酶体偶联可能是缓解 MIRI 的策略^[45]。同时,自噬-溶酶体机制能受到相关信号后激活或抑制,调节线粒体相关自噬蛋白,改变线粒体蛋白稳态,进一步加重或缓解 MIRI^[46]。而调节分子伴侣蛋白系统在 MIRI 中具有重要作用,其功能是协助新生多肽折叠、装配、运输的蛋白质,主要包括热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 家族。MIRI 发生后,相关 HSP 表达增加,进一步调控转录因子、蛋白酶、细胞凋亡相关蛋白,从而控制氧化应激、钙稳态和细胞凋亡。因此,HSP 也被认为是一种应激性诱导蛋白,与 MIRI 的发生发展密切相关^[47]。Parameswaran 等^[48]通过流式细胞术同时分析缺血和再灌注诱导小鼠心肌细胞的蛋白质表达和活力后发现,HSP70 和 HSP90 表达参与心肌细胞凋亡调控,并与 MIRI 关系紧密。

2.6 线粒体凋亡加剧与 MIRI

线粒体凋亡是 3 条细胞凋亡途径中最主要的途径,也是调控线粒体稳态的必要环节,是通过基因的调控主动清除自体损伤的细胞,使其余正常细胞更好适应生存环境的一种主动性死亡程序。而线粒体凋亡与 MIRI 间的关系十分紧密,MIRI 时会释放凋亡小体,进入细胞质中引发线粒体凋亡途径造成心肌细胞凋亡。反之,凋亡程度加剧使 MIRI 程度加深^[11]。同时,线粒体凋亡还会导致线粒体生物发生紊乱,PGC-1 α 蛋白表达异常,同样加重 MIRI。因此线粒体凋亡可通过多种途径来加重 MIRI。目前,B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Caspase-3、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 是线粒体凋亡途径的主要表达蛋白。Li 等^[49]通过体外模型证明,当沉默 Bcl-2 蛋白表达时,抗凋亡能力下降,心肌细胞凋亡明显,缺血再灌注体外模型损伤更加严重。Fu 等^[50]通过抑制 LncRNA TUG1 过表达缓解小鼠 MIRI,其机制可能

是调控 Caspases-3 活性来调节线粒体凋亡途径控制心肌细胞凋亡, 缓解 MIRI。

3 中医药通过靶向 MQC 治疗 MIRI

3.1 改善线粒体生物发生紊乱

中医药治疗 MIRI 目前已被证明有效, 包括中药单体、中药复方等, 均能调节 MQC, 具有稳定细胞线粒体稳态功能。田蓟苷具有自由基清除、炎症控制等作用, 被称为心血管疾病的新药设计和开发的潜在天然先导分子^[51], Tian 等^[26]建立缺血再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 模型, 发现田蓟苷可显著降低心肌梗死, 改善心肌病理形态, 显著增加 ATP 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸含量, 降低活性氧水平, 上调 AMPK、SIRT1、PGC-1 α 、Nrf1 表达, 改善线粒体能量代谢和减少氧化应激来缓解 MIRI。白藜芦醇具有抗氧化、抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、延缓动脉粥样硬化等心血管保护作用^[52], Zheng 等^[53]发现白藜芦醇激活 SIRT1/SIRT3-Mfn2/Parkin/PGC-1 α 通路, 改善缺氧/复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 后的裂变融合平衡、自噬通量和线粒体生物合成。这些变化使线粒体数量增加和提高抗氧化能力。红景天苷是红景天的主要活性成分, 能改善葡萄糖耐量、胰岛素敏感性, 并抑制脂肪生成、炎症和氧化应激, 是心血管疾病有价值的潜在候选药物^[54]。Chang 等^[55]研究表明, 红景天苷使缺血再灌注大鼠的 p-AMPK 和 PGC-1 α 的表达显著升高, 降低炎症反应, 恢复 ATP 和糖原的含量, 从而改善心肌细胞损伤。槲皮素参与心血管系统的保护, 具有抗氧化、抗炎作用^[56]。Tang 等^[57]研究表明槲皮素使 PGC-1 α 和 Bcl-2 表达均显著上调, Bax 蛋白表达下调, 细胞凋亡率受到显著抑制, 心肌病理形态改善。柚皮素是预防各种代谢性疾病的重要天然植物活性成分, 具有抗氧化、抗炎和抗凋亡多种作用^[58]。Yu 等^[59]发现柚皮素通过传导 AMPK/SIRT3 信号通路, 抑制线粒体氧化应激损伤并改善线粒体生物发生, 从而减轻 MIRI 损伤。苏木酮 A 具有抗氧化与抗炎双重作用^[60], Shi 等^[61]证明苏木酮 A 治疗缺血再灌注大鼠具有显著疗效, 其中苏木酮 A 可能是 AMPK 的激动剂, 进一步激活 PGC-1 α 表达促进线粒体生物发生, 增强心肌细胞线粒体的活力, 改善心功能缓解 MIRI。心脉安片是由 6 种中药组成的复方, 具有治疗心血管相关疾病的功效, Zhang 等^[62]证明, 心脉安片可以减少心肌梗塞面积, 减轻线粒体损伤, 缓解 MIRI 并恢复心脏功能, 其机制可能是通过调控

AMPK/SIRT1/PGC-1 α 途径发挥作用。活血化痰汤具有活血化瘀之效, 主治痰瘀互阻型冠心病, 由丹参、黄芪、三七等中药组成, Lin 等^[63]发现活血化痰汤激活 PGC-1 α /Nrf1/线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, mtTFA) 通路增加抗氧化能力, 促进 mtDNA 合成, 改善 MIRI 线粒体生物发生紊乱, 减少线粒体损伤。

3.2 改善线粒体动力学异常

毛钩藤碱属于钩藤类植物, 通过减少氧化应激和细胞凋亡来保护大鼠心肌细胞免受缺氧损伤, 被认为是植物中开发具有心脏保护作用的新型化合物^[64]。Jiang 等^[65]发现毛钩藤碱能够减少心肌梗死面积, 增强心功能, 抑制细胞凋亡, 降低活性氧含量, 并增强心肌 ATP 含量和线粒体复合物活性。此外, 毛钩藤碱通过增加 Mfn2 来平衡线粒体动力学, 同时降低 p-Drp1, 抑制心肌细胞凋亡。红景天苷不仅可通过上述线粒体生物发生来调节 MIRI^[55], 还可调节线粒体动力学, Tian 等^[66]发现红景天苷显著改善心功能, 减轻梗死面积和改善线粒体功能, 减少线粒体裂变和凋亡来预防 MIRI。牡荆素具有多种生物活性, 包括抗氧化、抗炎、抗癌、神经元保护和心脏保护^[67]。Xue 等^[68]发现牡荆素改善 H/R 诱导的线粒体功能障碍, 降低活性氧水平; 提高线粒体活性、线粒体膜电位和 ATP 含量; 增加 Mfn2 表达并减少线粒体中 Drp1 的募集, 在体内、外都具有心脏保护作用。同时, 另一项研究表明牡荆素通过调节环磷酸腺苷结合蛋白/Ras 相关蛋白-1 信号转导减少心肌细胞凋亡和活性氧的产生, 通过增加线粒体膜电位来缓解线粒体功能障碍^[69]。通脉方是经典中医药方剂, 被广泛应用于心血管相关疾病, Zhao 等^[70]证明通脉方能调控线粒体动力学, 降低 Drp1 表达, 抑制心肌细胞凋亡, 缓解 MIRI。

3.3 改善线粒体自噬调节失衡

目前研究表明三七皂苷通过抑制氧化应激、细胞凋亡、炎症、内质网应激, 并促进血管生成, 对 I/R 损伤具有保护作用^[71]。Liu 等^[72]发现三七皂苷通过缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) /BNIP3 途径使 I/R 大鼠的心肌组织超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、活性氧的浓度降低, 改善心肌细胞的线粒体损伤及使心肌细胞中线粒体自噬体增加。1 项体外研究表明^[73]三七皂苷可通过 HIF-1 α /叉头转录因子 O 亚族 3a (forkhead box O3a, FoxO3a) 信号通路促进自噬和抑制细胞凋亡, 从而

减少大鼠心肌 H9c2 细胞的缺氧复氧损伤。小檗碱在心血管疾病的防治中具有广阔的应用前景,包括动脉粥样硬化、缺血性心脏病、心力衰竭等^[74]。Huang 等^[75]通过体内外建造 I/R 模型表明,小檗碱可以降低自噬相关蛋白 SIRT1、BNIP3 和 Beclin-1 的表达来显著增强 H/R 诱导的细胞活力,降低 I/R 诱导的心肌梗死面积,同时改善了心功能,被称为是治疗 I/R 诱导的心肌细胞损伤的潜在药物。白藜芦醇是一种天然植物抗毒素,在心脏保护方面已经得到充分的证明,其机制包括氧化应激、炎症反应、线粒体调控和多种生存信号通路调节等^[52,76],不仅调节线粒体生物发生,Zheng 等^[53]还发现白藜芦醇可以激活心肌细胞线粒体上的 SIRT1/SIRT3/FoxO 通路,修复 H/R 后的线粒体裂变融合平衡、自噬通量和生物合成,从而增加功能性线粒体数量、改善线粒体生物能量学和发挥线粒体抗氧化酶系统。荜苈草是都木油的主要成分之一,对 I/R 损伤的心脏具有保护作用。孙秀玉等^[77]证明荜苈草显著缓解 MIRI,可能是通过 Parkin 依赖性和非依赖性信号通路抑制线粒体自噬。参元丹是传统的中药复方,具有抗氧化、改善心肌缺血的功效,被广泛应用于临床研究。Zhang 等^[78]证明参元丹通过抑制 PINK1/Parkin 通路来抑制线粒体自噬,同时调控线粒体生物发生和动力学,减少心肌细胞凋亡。

3.4 改善线粒体氧化应激

地骨皮甲素是枸杞根中提取的主要成分,具有抗炎、抗氧化等功能^[79]。Xu 等^[80]利用地骨皮甲素显著缓解 MIRI 大鼠,改善 SOD、丙二醛指标,抑制氧化应激,改善心功能。梓醇是地黄的提取物,对缺血的心肌细胞具有显著的保护作用^[81],Ge 等^[82]证明梓醇激活 Nrf2/血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路后抑制各种氧化应激与炎症反应,减少心肌损伤,从而保护心脏。紫草酸是丹参的一种有效成分,被广泛用于心血管相关疾病^[83],Zhang 等^[84]表明紫草酸促进 AMPK α 磷酸化,激活 eNOS 和 Nrf2/HO-1 通路,对 MIRI 诱导的心脏损伤具有保护作用。四妙勇安汤加减是在原有基础之上增加补气养阴的西洋参,针对临床 PCI 术后患者的气阴两虚证状。目前研究证明,四妙勇安汤加减显著降低 MIRI 诱导的氧化应激,抑制细胞凋亡,改善心肌损伤^[85]。

3.5 改善线粒体蛋白稳态

淫羊藿苷是一种黄酮类化合物,具有抗肿瘤、

抗衰老等作用,在心血管系统中发挥重要作用^[86]。Ren 等^[87]使用淫羊藿苷治疗 H/R 效果显著,其机制可能是上调 HSP20、降低 Caspase-9 和 Caspase-3 水平,从而调控线粒体蛋白,稳定线粒体内环境,抑制细胞凋亡。柚皮苷是从柑橘类植物中提取得到,1 项 Meta 分析表明柚皮苷能显著缓解氧化应激心肌损伤和缺血性心肌损伤^[88],Rani 等^[89]证明柚皮苷能显著上调 HSP27、HSP70 水平,发挥稳定线粒体蛋白作用,并改善心脏功能。

3.6 改善线粒体凋亡

人参三醇皂苷是三七的主要活性成分,发挥推动血液流动和循环功能^[90]。Yao 等^[91]证明人参三醇皂苷能降低线粒体通透转换孔,稳定膜电位,缓解体内等细胞凋亡。强心丸是一种广泛应用于心血管疾病的临床药物,其通过调节凋亡蛋白来缓解 MIRI,改善心功能^[92]。桂枝汤是中药临床常用的方药之一,研究已证明其具有双向调节血压、降血糖和保护心血管等作用^[93]。Gao 等^[94]通过桂枝汤治疗 MIRI 模型大鼠能显著抑制细胞凋亡,并上调抗凋亡蛋白,降低凋亡蛋白。红景天注射液主要成分是红景天苷,在临床上主要用于治疗缺血性心肌病、心力衰竭等^[95],Zhao 等^[96]证明红景天注射液能降低凋亡蛋白、抑制氧化应激从而减少心肌梗死面积和细胞凋亡。

4 结语

4.1 中医药动态调节 MQC 平衡是防治 MIRI 的核心

本文基于 MQC 探讨中医药治疗 MIRI 的作用机制,进一步佐证中医药能通过调控线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬、线粒体氧化应激、线粒体蛋白稳态、线粒体细胞凋亡 6 个方面来改善 MIRI,其具体的机制(表 1)包括:(1)激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 、SIRT1/PGC-1 α 途径,改善 MIRI 线粒体生物发生紊乱;(2)上调 Mfn2、OPA1,降低 p-Drp1 表达,改善 MIRI 线粒体动力学异常;(3)上调 BNIP3、Beclin-1 和 Parkin 表达增强线粒体自噬或下调 SIRT1、BNIP3 和 Beclin-1 表达抑制过度的线粒体自噬,改善 MIRI 线粒体自噬调节失衡;(4)降低活性氧水平,改善 MIRI 线粒体氧化应激;(5)上调 HSP27、HSP70 表达,改善 MIRI 线粒体蛋白稳态;(6)降低 Bax、Caspase-3、Caspase-9 水平,抑制凋亡蛋白,改善 MIRI 线粒体凋亡。

随着现代生活方式的改变,MIRI 发病率也在逐年上升,严重危害我国人民身心健康。MIRI 发病机

表 1 中医药调节 MQC 防治 MIRI 的机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of MIRI through regulated mitochondrial quality control system

途径	机制/作用	常见药物
线粒体生物发生	激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 、PGC-1 α /Nrf1/mtTFA 通路或上调 SIRT3 表达	田菊苷、白藜芦醇、红景天苷、槲皮素、柚皮素、苏木酮 A、心脉安片、活血化痰汤
线粒体动力学	上调 Mfn2、OPA1 或降低 p-Drp1 表达	毛钩藤碱、红景天苷、牡荆素、通脉方
线粒体自噬	上调 HIF-1 α 、BNIP3 表达促进自噬；降低 BNIP3、Beclin-1 表达抑制过度自噬	三七皂苷、小檗碱、白藜芦醇、荭草苷、参元丹
线粒体氧化应激	激活 Nrf2/HO-1 通路，降低活性氧、丙二醛表达，上调 SOD 表达	地骨皮甲素、梓醇、紫草酸、四妙勇安汤加减
线粒体蛋白稳态	上调 HSP27、HSP70 表达	淫羊藿苷、柚皮苷
线粒体凋亡	下调 Bax、Caspase-3 或上调 Bcl-2 表达	人参三醇皂苷、强心丸、桂枝汤、红景天注射液

制十分复杂，线粒体内环境紊乱是其发病的主要原因之一^[11]。目前研究表明 MQC 是调节线粒体内稳态的关键点，维持线粒体数量、形态、质量的相对稳定，保证功能与结构的完整性^[6]，因此，进一步探索有效策略调控 MQC 以恢复其稳态逐渐成为 MIRI 防治的重要方向。在此之前，课题组前期研究已经证明中医药能够显著改善 MIRI^[8-10]。基于此，本文进一步发掘中医药通过调控 MQC 来改善 MIRI 的

深层次分子机制，见图 1。

4.2 中医药调节 MQC 防治 MIRI 的展望

中药单体、复方、中成药疗法均可靶向 MQC 改善 MIRI，但仍有以下几个方面待进一步探索：（1）MIRI 机制复杂不清，线粒体内环境稳态调节是治疗该疾病的新热点研究，目前中医药干预 MQC 处于初步研究阶段，上下游靶点及相应分子机制仍在进一步探索中，后续研究可利用生物信息学、多组学

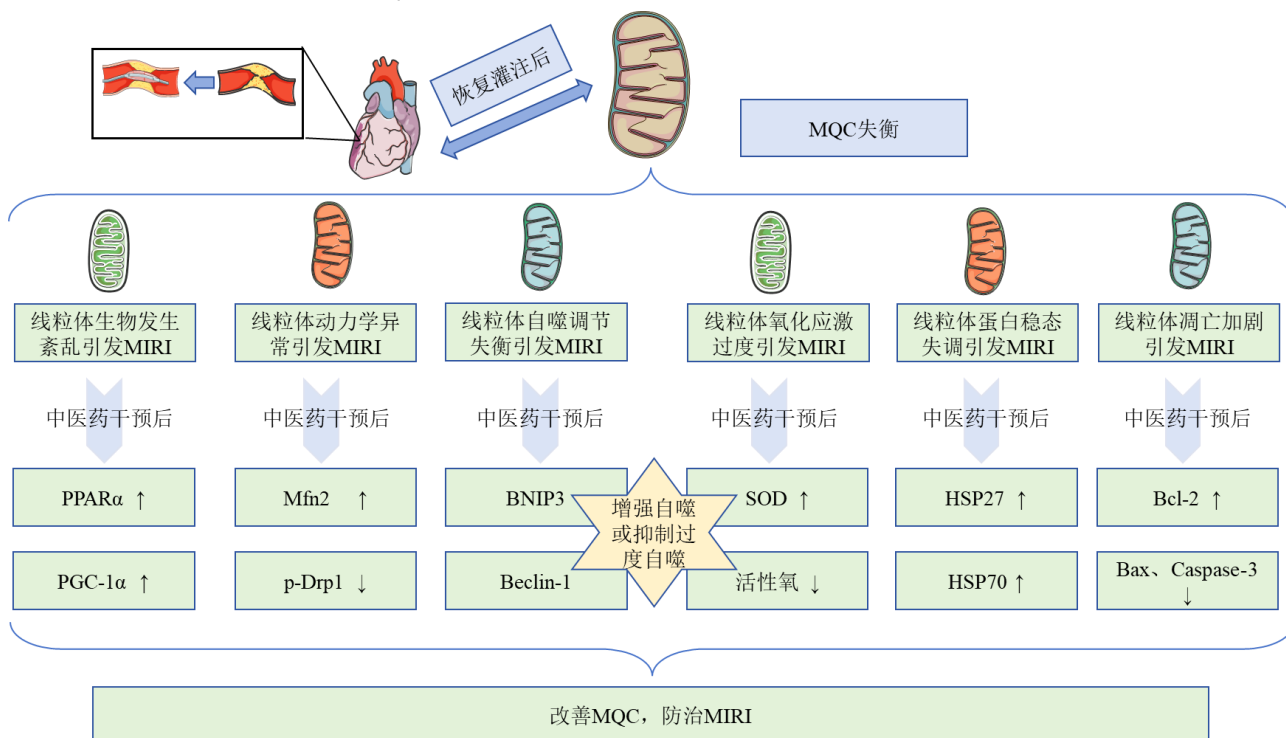


图 1 MQC 失衡诱导 MIRI 机制及中医药通过改善 MQC 防治 MIRI 分子机制

Fig. 1 Mechanism of MIRI induced by MQC imbalance and molecular mechanism of TCM in prevention and treatment of MIRI through improving MQC

联合分析及分子对接技术挖掘中医药机制,为探索中医药靶向调控线粒体功能防治 MIRI 开展进一步的研究夯实基础;(2)本文探索引发 MIRI 的 MQC 异常中 6 个最主要方面:线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬、线粒体氧化应激、线粒体蛋白稳态、线粒体细胞凋亡,可能还包括其他因素^[11],后续将进行进一步探索;(3)对于目前研究表明线粒体自噬多数属于保护性作用,而线粒体自噬会出现过度失调情况而导致细胞凋亡,因此如何更加精确调控自噬还需更多实验探索;(4)目前大多数研究基于动物或细胞实验,缺少相应的临床研究,应将目前基础研究成果与临床治疗结合,发挥祖国医学特色,为探索中医药疗法防治 MIRI 提供更加可靠的理论依据和临床治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Virani S S, Alonso A, Benjamin E J, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139-e596.
- [2] Bhatt D L, Lopes R D, Harrington R A. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: A review [J]. *JAMA*, 2022, 327(7): 662-675.
- [3] Yi C L, Song M J, Sun L F, et al. Asiatic acid alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ROS-mediated mitochondria-dependent apoptosis pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3267450.
- [4] Yang M J, Linn B S, Zhang Y M, et al. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9): 2293-2302.
- [5] Zhou H, Zhu P J, Wang J, et al. Pathogenesis of cardiac ischemia reperfusion injury is associated with CK2 α -disturbed mitochondrial homeostasis via suppression of FUNDC1-related mitophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(6): 1080-1093.
- [6] Roca-Portoles A, Tait S W G. Mitochondrial quality control: From molecule to organelle [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8): 3853-3866.
- [7] Svaguša T, Martinić M, Martinić M, et al. Mitochondrial unfolded protein response, mitophagy and other mitochondrial quality control mechanisms in heart disease and aged heart [J]. *Croat Med J*, 2020, 61(2): 126-138.
- [8] 葛腾, 李舒钰, 宁博, 等. 中医干预心肌缺血再灌注损伤进展的 CiteSpace 知识图谱分析 [J]. *中医药导报*, 2023, 29(8): 108-116.
- [9] 葛腾, 齐鸿飞, 宁博, 等. 中医干预心肌缺血再灌注大鼠疗效及 PI3K-Akt/Bax/Bcl 信号通路影响的 Meta 分析 [J]. *环球中医药*, 2023, 16(9): 1792-1803.
- [10] 葛腾, 齐鸿飞, 宁博, 等. 基于 miRNA 探讨中医药疗法从心肌细胞凋亡角度治疗缺血再灌注损伤 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(11): 14-19.
- [11] Ge T, Ning B, Wu Y Q, et al. MicroRNA-specific therapeutic targets and biomarkers of apoptosis following myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, doi: 10.1007/s11010-023-04876-z.
- [12] Mori M P, Penjweini R, Knutson J R, et al. Mitochondria and oxygen homeostasis [J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 6959-6968.
- [13] Hao X H, Bu W Q, Lv G S, et al. Disrupted mitochondrial homeostasis coupled with mitotic arrest generates antineoplastic oxidative stress [J]. *Oncogene*, 2022, 41(3): 427-443.
- [14] Marchi S, Guilbaud E, Tait S W G, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159-173.
- [15] Panda S, Behera S, Alam M F, et al. Endoplasmic reticulum & mitochondrial calcium homeostasis: The interplay with viruses [J]. *Mitochondrion*, 2021, 58: 227-242.
- [16] Wachoski-Dark E, Zhao T, Khan A, et al. Mitochondrial protein homeostasis and cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3353.
- [17] Li Q C, Hoppe T. Role of amino acid metabolism in mitochondrial homeostasis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1127618.
- [18] Ng M Y W, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 881-905.
- [19] Pickles S, Vigie P, Youle R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170-R185.
- [20] Picca A, Mankowski R T, Burman J L, et al. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ageing [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(9): 543-554.
- [21] Moehlman A T, Youle R J. Mitochondrial quality control and restraining innate immunity [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2020, 36: 265-289.
- [22] Valero T. Mitochondrial biogenesis: Pharmacological approaches [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(35): 5507-5509.
- [23] Popov L D. Mitochondrial biogenesis: An update [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4892-4899.
- [24] Shao C S, Zhou X H, Miao Y H, et al. In situ observation of mitochondrial biogenesis as the early event of apoptosis [J]. *iScience*, 2021, 24(9): 103038.
- [25] Zhou M L, Yu Y F, Luo X X, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: Therapeutics from a mitochondria-

- centric perspective [J]. *Cardiology*, 2021, 146(6): 781-792.
- [26] Tian L, Cao W J, Yue R J, *et al.* Pretreatment with Tilianin improves mitochondrial energy metabolism and oxidative stress in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury via AMPK/SIRT1/PGC-1 alpha signaling pathway [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(4): 352-360.
- [27] Wang G D. Aerobic exercise ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury and thrombosis of diabetic rats via activation of AMPK/Sirt1/PGC-1 α pathway [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2022, 41(4): 319-328.
- [28] Chan D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 235-259.
- [29] Wang J, Toan S, Zhou H. Mitochondrial quality control in cardiac microvascular ischemia-reperfusion injury: New insights into the mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104771.
- [30] Wang J, Toan S, Zhou H. New insights into the role of mitochondria in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury [J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(3): 299-314.
- [31] Ren L, Wang Q, Ma L X, *et al.* MicroRNA-760-mediated low expression of DUSP1 impedes the protective effect of NaHS on myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(3): 378-385.
- [32] Ghahremani R, Damirchi A, Salehi I, *et al.* Mitochondrial dynamics as an underlying mechanism involved in aerobic exercise training-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury [J]. *Life Sci*, 2018, 213: 102-108.
- [33] Jiang H K, Wang Y H, Sun L, *et al.* Aerobic interval training attenuates mitochondrial dysfunction in rats post-myocardial infarction: Roles of mitochondrial network dynamics [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 5304-5322.
- [34] Zhou H, Zhu P J, Guo J, *et al.* Ripk3 induces mitochondrial apoptosis via inhibition of FUNDC1 mitophagy in cardiac IR injury [J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 498-507.
- [35] Lan R, Wu J T, Wu T, *et al.* Mitophagy is activated in brain damage induced by cerebral ischemia and reperfusion via the PINK1/Parkin/p62 signalling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 142: 63-77.
- [36] Zhou H, Zhang Y, Hu S Y, *et al.* Melatonin protects cardiac microvasculature against ischemia/reperfusion injury via suppression of mitochondrial fission-VDAC1-HK2-mPTP-mitophagy axis [J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(1): e12413.
- [37] Tyagi N, Qipshidze N, Sen U, *et al.* Cystathionine beta synthase gene dose dependent vascular remodeling in murine model of hyperhomocysteinemia [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2011, 3(3): 210-222.
- [38] Yang L, Yang C H, Yang L Y, *et al.* Transcription factor forkhead box P (FoxP) 1 reduces brain damage during cerebral ischemia-reperfusion injury in mice through FUN14 domain-containing protein 1 [J]. *Neuroscience*, 2023, 530: 1-16.
- [39] Liu W H, Chen C G, Gu X J, *et al.* AM1241 alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by enhancing Pink1/Parkin-mediated autophagy [J]. *Life Sci*, 2021, 272: 119228.
- [40] Cheng Y C, Hung I L, Liao Y N, *et al.* *Salvia miltiorrhiza* protects endothelial dysfunction against mitochondrial oxidative stress [J]. *Life*, 2021, 11(11): 1257.
- [41] Chen C L, Zhang L W, Jin Z C, *et al.* Mitochondrial redox regulation and myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(1): C12-C23.
- [42] Peng J F, Salami O M, Lei C, *et al.* Targeted mitochondrial drugs for treatment of myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. *J Drug Target*, 2022, 30(8): 833-844.
- [43] Nie C Q, Ding X, Rong R, *et al.* Hydrogen gas inhalation alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by the inhibition of oxidative stress and NLRP3-mediated pyroptosis in rats [J]. *Life Sci*, 2021, 272: 119248.
- [44] Li Y J, Xue Y H, Xu X J, *et al.* A mitochondrial FUNDC1/HSC70 interaction organizes the proteostatic stress response at the risk of cell morbidity [J]. *EMBO J*, 2019, 38(3): e98786.
- [45] Hu C J, Tian Y H, Xu H X, *et al.* Inadequate ubiquitination-proteasome coupling contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(12): 5294-5306.
- [46] Godar R J, Ma X C, Liu H Y, *et al.* Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia-reperfusion injury [J]. *Autophagy*, 2015, 11(9): 1537-1560.
- [47] Song Y J, Zhong C B, Wang X B. Heat shock protein 70: A promising therapeutic target for myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1190-1207.
- [48] Parameswaran S, Sharma R K. Expression of calcineurin, calpastatin and heat shock proteins during ischemia and reperfusion [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2015, 4: 207-214.
- [49] Li Q H, Ge Z W, Xiang Y, *et al.* Upregulation of microRNA-34a enhances myocardial ischemia-reperfusion injury via the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Free Radic Res*, 2022, 56(3/4): 229-244.
- [50] Fu D L, Gao T, Liu M R, *et al.* LncRNA TUG1 aggravates cardiomyocyte apoptosis and myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(12): 1261-1272.
- [51] Khattulanuar F S, Sekar M, Fuloria S, *et al.* Tilianin: A potential natural lead molecule for new drug design and development for the treatment of cardiovascular disorders

- [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 673.
- [52] Fan S W, Hu Y H, You Y P, *et al.* Role of resveratrol in inhibiting pathological cardiac remodeling [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 924473.
- [53] Zheng M S, Bai Y L, Sun X Y, *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.
- [54] Zhao C C, Wu X Y, Yi H, *et al.* The therapeutic effects and mechanisms of salidroside on cardiovascular and metabolic diseases: An updated review [J]. *Chem Biodivers*, 2021, 18(7): e2100033.
- [55] Chang X Y, Zhang K, Zhou R, *et al.* Cardioprotective effects of salidroside on myocardial ischemia-reperfusion injury in coronary artery occlusion-induced rats and Langendorff-perfused rat hearts [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215: 532-544.
- [56] 李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1636-1653.
- [57] Tang J Y, Lu L H, Liu Y, *et al.* Quercetin improve ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis *in vitro* and *in vivo* study via SIRT1/PGC-1 α signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9747-9757.
- [58] Heidary Moghaddam R, Samimi Z, Moradi S Z, *et al.* Naringenin and naringin in cardiovascular disease prevention: A preclinical review [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887: 173535.
- [59] Yu L M, Dong X, Xue X D, *et al.* Naringenin improves mitochondrial function and reduces cardiac damage following ischemia-reperfusion injury: The role of the AMPK-SIRT3 signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2019, 10(5): 2752-2765.
- [60] Wang Y Z, Wang Y L, Che H J, *et al.* Sappanone A: A natural PDE4 inhibitor with dual anti-inflammatory and antioxidant activities from the heartwood of *Caesalpinia sappan* L [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 304: 116020.
- [61] Shi X J, Li Y, Wang Y G, *et al.* Pharmacological postconditioning with sappanone A ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury and mitochondrial dysfunction via AMPK-mediated mitochondrial quality control [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 427: 115668.
- [62] Zhang W, Chen R C, Xu K Y, *et al.* Protective effect of Xinmai'an Tablets via mediation of the AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155034.
- [63] Lin F, Tan Y Q, He X H, *et al.* Huoxue Huatan Decoction ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in hyperlipidemic rats via PGC-1 α -PPAR α and PGC-1 α -Nrf1-mtTFA pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 546825.
- [64] Wu L X, Gu X F, Zhu Y C, *et al.* Protective effects of novel single compound, Hirsutine on hypoxic neonatal rat cardiomyocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 290-297.
- [65] Jiang W, Zhang Y X, Zhang W, *et al.* Hirsutine ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury through improving mitochondrial function via CaMKII pathway [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2192444.
- [66] Tian X, Huang Y, Zhang X F, *et al.* Salidroside attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via AMPK-induced suppression of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial fission [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 448: 116093.
- [67] Peng Y, Gan R Y, Li H B, *et al.* Absorption, metabolism, and bioactivity of vitexin: Recent advances in understanding the efficacy of an important nutraceutical [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(6): 1049-1064.
- [68] Xue W, Wang X, Tang H, *et al.* Vitexin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by regulating mitochondrial dysfunction induced by mitochondrial dynamics imbalance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109849.
- [69] Yang H H, Xue W, Ding C J, *et al.* Vitexin mitigates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by regulating mitochondrial dysfunction via Epac1-Rap1 signaling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9921982.
- [70] Zhao Y, Guo R, Li L, *et al.* Tongmai formula improves cardiac function via regulating mitochondrial quality control in the myocardium with ischemia/reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110897.
- [71] Zhu T, Wan Q. Pharmacological properties and mechanisms of notoginsenoside R₁ in ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Traumatol*, 2023, 26(1): 20-26.
- [72] Liu X W, Lu M K, Zhong H T, *et al.* *Panax notoginseng* saponins attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury through the HIF-1 α /BNIP3 pathway of autophagy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(2): 92-99.
- [73] Liu X W, Lu M K, Zhong H T, *et al.* *Panax notoginseng* saponins protect H9c2 cells from hypoxia-reoxygenation injury through the forkhead box O3a hypoxia-inducible factor-1 alpha cell signaling pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(5): e681-e689.
- [74] An N, Zhang G X, Li Y J, *et al.* Promising antioxidative effect of berberine in cardiovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 865353.
- [75] Huang Z Q, Han Z H, Ye B Z, *et al.* Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive

- autophagy in cardiomyocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762: 1-10.
- [76] Gal R, Deres L, Toth K, *et al.* The effect of resveratrol on the cardiovascular system from molecular mechanisms to clinical results [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10152.
- [77] 孙秀玉, 徐俊, 吴宥熹, 等. 基于线粒体质量控制的茛菪草苷抗心肌缺血/再灌注损伤的机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(18): 4337-4343.
- [78] Zhang Z H, Zhou M X, Liu H X, *et al.* Protective effects of Shen Yuan Dan on myocardial ischemia-reperfusion injury via the regulation of mitochondrial quality control [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2023, 13(2): 395-407.
- [79] Hu X L, Gao L Y, Niu Y X, *et al.* Neuroprotection by Kukoamine A against oxidative stress may involve N-methyl-D-aspartate receptors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(2): 287-298.
- [80] Xu H, Zhang G B, Deng L. Kukoamine A activates Akt/GSK-3 β signaling pathway to inhibit oxidative stress and relieve myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(4): e370407.
- [81] Lin C, Lu Y, Yan X J, *et al.* Catalpol protects glucose-deprived rat embryonic cardiac cells by inducing mitophagy and modulating estrogen receptor [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 973-982.
- [82] Ge H W, Lin W, Lou Z L, *et al.* Catalpol alleviates myocardial ischemia reperfusion injury by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Microvasc Res*, 2022, 140: 104302.
- [83] Wang L L, Ma R F, Liu C Y, *et al.* *Salvia miltiorrhiza*: A potential red light to the development of cardiovascular diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(7): 1077-1097.
- [84] Zhang M, Wei L, Xie S Y, *et al.* Activation of Nrf2 by lithospermic acid ameliorates myocardial ischemia and reperfusion injury by promoting phosphorylation of AMP-activated protein kinase α (AMPK α) [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 794982.
- [85] Wang C, Wang Y H, Song D D, *et al.* Therapeutic effects of modified Si-Miao-Yong-An Decoction in the treatment of rat myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1442405.
- [86] Wang Y L, Shang C, Zhang Y, *et al.* Regulatory mechanism of icariin in cardiovascular and neurological diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114156.
- [87] Ren Z H, Ke Z P, Luo M, *et al.* Icariin protects against ischemia-reperfusion injury in H9C2 cells by upregulating heat shock protein 20 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 3336-3343.
- [88] Viswanatha G L, Shylaja H, Keni R, *et al.* A systematic review and meta-analysis on the cardio-protective activity of naringin based on pre-clinical evidences [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(3): 1064-1092.
- [89] Rani N, Bharti S, Manchanda M, *et al.* Regulation of heat shock proteins 27 and 70, p-Akt/p-eNOS and MAPKs by Naringin Dampens myocardial injury and dysfunction *in vivo* after ischemia/reperfusion [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82577.
- [90] Li X D, Wang Y M, Fan Z J, *et al.* High-level sustainable production of the characteristic protopanaxatriol-type saponins from *Panax* species in engineered *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Metab Eng*, 2021, 66: 87-97.
- [91] Yao H, Xie Q, He Q M, *et al.* Pretreatment with panaxatriol saponin attenuates mitochondrial apoptosis and oxidative stress to facilitate treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury via the regulation of Keap1/Nrf2 activity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9626703.
- [92] Zhao N, Liu Y Y, Wang F, *et al.* Cardiotonic pills, a compound Chinese medicine, protects ischemia-reperfusion-induced microcirculatory disturbance and myocardial damage in rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(4): H1166-H1176.
- [93] 袁海建, 李卫, 金建明, 等. 桂枝汤化学成分、药理作用机制及临床应用研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(23): 4556-4564.
- [94] Gao Y, Song G, Cao Y J, *et al.* The Guizhi Gancao Decoction attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by suppressing inflammation and cardiomyocyte apoptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1947465.
- [95] Li X Q, Chen S P, Shao W H, *et al.* Investigating the effects and mechanism of *Rhodiola rosea* Injection on cardiac function in rats with chronic heart failure [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26(12): 2238-2246.
- [96] Zhao J, Zhang J, Liu Q, *et al.* Hongjingtian Injection protects against myocardial ischemia reperfusion-induced apoptosis by blocking ROS induced autophagic-flux [J]. *Biomed Pharmacother*. 2021, 135: 111205.

[责任编辑 潘明佳]