

中药活性成分调控线粒体自噬治疗高血压及其并发症的研究进展

朱炳旭¹, 张儒奇², 陈 林^{1*}, 张 丽^{3*}

1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272067

2. 山东中医药大学针灸推拿学院, 山东 济南 250014

3. 济宁医学院中西医结合学院, 山东 济宁 272067

摘 要: 高血压是临床常见的慢性心血管疾病之一, 也是心脑血管并发症的主要危险因素。研究发现, 血管壁结构与功能异常及血压水平持续升高所导致的血管重塑, 可损害心脏、肾脏、脑等器官, 进而增加罹患动脉粥样硬化、心力衰竭等严重并发症的风险。线粒体自噬是线粒体质量控制体系的关键一环, 在高血压及其并发症的发生发展中具有重要作用, 提示线粒体自噬相关基因、蛋白等可能成为疾病的治疗靶点。中药疗法具有多组分、多靶点、增效减毒等优势, 在防治疾病方面疗效显著。中药活性成分可通过调控张力蛋白同源基因诱导激酶 1/E3 泛素连接酶等相关信号通路, 改善自噬相关蛋白或基因表达, 调控血管平滑肌细胞及内皮细胞、心肌细胞、神经元线粒体自噬水平, 进而抑制高血压及心脑血管系统并发症的发生发展。通过对近年来中药活性成分调控线粒体自噬治疗高血压及其并发症中的研究进行总结, 为该病临床诊治提供新的思路与方法。

关键词: 线粒体自噬; 高血压; 动脉粥样硬化; 心力衰竭; 心肌缺血再灌注损伤; 中药活性成分

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)12-4453-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.12.027

Research progress on active ingredients in traditional Chinese medicine in treatment of hypertension and associated complications by regulating mitophagy

ZHU Bingxu¹, ZHANG Ruqi², CEHN Lin¹, ZHANG Li³

1. College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China

2. College of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

3. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China

Abstract: Hypertension is one of the prevalent chronic cardiovascular diseases in clinical practice and a major risk factor for cardiocerebrovascular complications. Recent studies have revealed that vascular remodeling, driven by structural and functional disturbances in the vascular wall and sustained elevations in blood pressure, can impair vital organs such as the heart, kidneys, and brain, thereby increasing the risk of severe complications such as atherosclerosis and heart failure. Mitophagy, a crucial component of mitochondrial quality control systems, plays a pivotal role in the pathogenesis and progression of hypertension and its complications, suggesting that mitophagy-related genes and proteins may serve as molecular therapeutic targets for hypertension and its complications. Traditional Chinese medicine (TCM) therapy, characterized by its multi-component, multi-target, and synergistic yet toxicity-reducing properties, exhibits remarkable efficacy in disease prevention and treatment. Active constituents of TCM can regulate the PTEN-induced putative kinase 1/E3 ubiquitin ligase and other related signaling pathways, thereby improving the expression of autophagy-related proteins or genes and regulating mitophagy in vascular smooth muscle cells, endothelial cells, cardiomyocytes, and neurons, this regulation inhibits the development of hypertension and its cardiocerebrovascular complications. This review summarizes and consolidates recent research findings on the regulation of mitophagy by active ingredients in TCM for treatment of hypertension and

收稿日期: 2025-02-13

基金项目: 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目 (国中医药人教函 [2022] 1 号); 济宁医学院大学生创新训练计划项目 (cx2023029z); 济宁医学院 2022 年度本科教学改革研究项目 (zd202213); 济宁医学院实验教学和教学实验室建设研究项目 (SY2024024)

作者简介: 朱炳旭, 男, 本科生, 研究方向为心血管系统疾病防治。E-mail: 1716805481@qq.com

***通信作者:** 陈 林, 女, 讲师, 从事心血管系统疾病防治研究。E-mail: 1824607813@qq.com

张 丽, 女, 副教授, 博士, 从事中医基础理论与临床研究。E-mail: 153404166@qq.com

its complications, aiming to provide novel insights and methodologies for the clinical diagnosis and treatment of this disease.

Key words: mitophagy; hypertension; atherosclerosis; heart failure; myocardial ischemia-reperfusion injury; active ingredients in traditional Chinese medicine

高血压是一种以体循环动脉血压升高为特点的临床综合征,易造成心脏、肾脏、脑等靶器官器质性或功能性损害。根据《中国心血管健康与疾病报告 2023》显示,我国高血压患者人数达 2.45 亿^[1]。预计至 2025 年,高血压负担将影响全球 1/3 人口^[2]。高血压患者往往由于生活方式不良与血压控制不佳,常引发心衰、脑卒中等并发症,不仅影响患者的身心健康,也为家庭及社会带来压力。研究证实,高血压病因繁多,发病机制复杂,涉及神经、激素、血管重构等方面,并与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)供给不足、活性氧增加及线粒体自噬等因素有关^[3]。在高血压及其并发症中,线粒体自噬可及时清除血管壁细胞(如平滑肌细胞、内皮细胞)中受损线粒体,减少活性氧生成,恢复高血压等心脑血管疾病代谢稳态^[4]。

而中药活性成分治疗可通过介导张力蛋白同源基因诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶(Parkin)通路、FUND1 结构域包含体蛋白(FUND1 domain-containing protein 1, FUNDC1)通路、低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)/B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相互作用蛋白 3 (Bcl-2 interacting protein 3, BNIP3) 通路等,调控线粒体自噬相关基因、蛋白,可有效防治高血压及动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、心力衰竭(heart failure, HF)、心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)、脑卒中等心脑血管系统并发症,缓解临床症状,改善靶器官功能,提高生活质量。故本文综述侧重于线粒体自噬,主要涵盖近年来以细胞、动物为主的中药活性成分干预高血压及其并发症的相关研究进展,并着重分析各活性成分介导的线粒体自噬信号通路,为该病临床防治提供参考,也为中药单体药物的技术研发与临床转化提供科学依据。

1 线粒体自噬

线粒体作为细胞能量转换中心与有氧呼吸主要场所,具有双层膜结构,是心肌细胞中含量最丰富的细胞器,可通过氧化磷酸化合成 ATP 以维持心肌功能^[5]。线粒体自噬是一种高度选择性自噬,通

过靶向包裹与降解功能受损或过剩线粒体,达到细胞内线粒体数量、质量与细胞内环境稳态之间的平衡,从而在细胞代谢过程中起到重要作用^[6]。而线粒体自噬异常则产生大量活性氧,触发氧化应激、细胞凋亡、神经炎症等病理级联反应^[7]。同时过量活性氧也会造成线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)受损、膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放、钙稳态失衡等,进一步加重线粒体功能障碍^[8]。因此维持线粒体自噬平衡对于心脑血管稳态发挥着不可忽视的作用。线粒体自噬通常包括启动、吞噬泡出现与延伸、自噬体形成与成熟、自噬-溶酶体系统构建及底物降解等过程^[9]。线粒体自噬发生的主要调控机制见图 1。

2 线粒体自噬相关调控通路

自 2005 年 Lemasters^[10]首次提出“线粒体自噬”的观点,对其机制研究一直备受关注。研究发现,根据受损线粒体是否依赖泛素化修饰被蛋白酶体降解,将线粒体自噬经典通路分为 PINK1/Parkin 介导的泛素依赖性自噬与非泛素依赖性自噬 2 类。

2.1 泛素依赖性途径

PINK1/Parkin 信号通路是目前最为经典的泛素依赖性线粒体自噬通路。研究发现, PINK1 积聚于线粒体外膜,可激活下游信号通路,其主要参与自噬、氧化应激、细胞凋亡及 T 细胞增殖与分化等生理病理活动。正常情况下, PINK1 通过其 N 末端的线粒体靶向序列,经线粒体外膜转位酶复合体进入外膜间隙,进而转运至线粒体内膜,由特定蛋白酶体加工切割,以维持 PINK1 生理水平^[11]。当活性氧大量产生、营养匮乏、缺氧及缺血等刺激作用下, MMP 丢失, PINK1 在线粒体外膜上积聚并磷酸化 Parkin。而 Parkin 激活后通过线粒体融合蛋白(mitofusin, Mfn)被募集至受损线粒体,构成线粒体自噬发生前提条件^[12-14]。作为一种由 PARK2 基因编码的 E3 泛素连接酶, Parkin 不仅能够识别受损线粒体,还可将泛素连接于线粒体底物蛋白上,使其泛素化,而泛素化底物蛋白则进一步通过泛素链与自噬受体(如核点蛋白 52、p62 等)结合,并与微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule associated

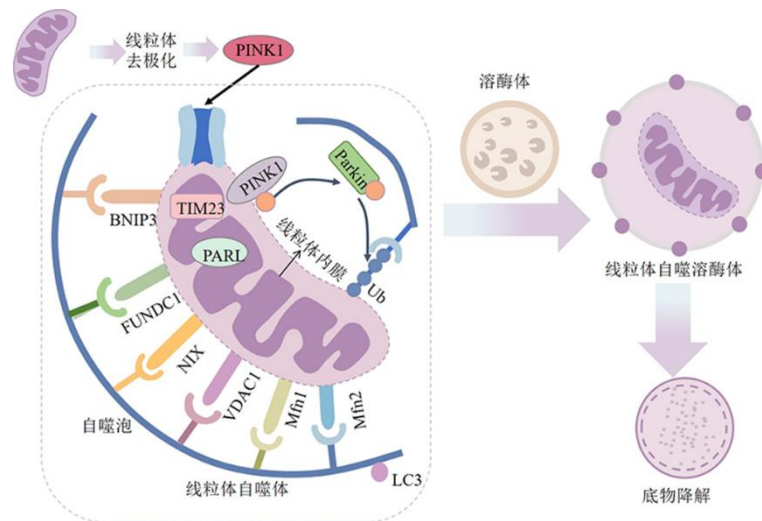


图 1 线粒体自噬调控机制

Fig. 1 Mechanism of mitochondrial autophagy regulation

protein 1 light chain 3, LC3) 相互作用, 将受损线粒体锚定至自噬体膜上, 形成自噬体, 从而介导线粒体自噬发生, 有效清除、降解受损线粒体^[15-18]。

研究表明, PINK1 介导的线粒体自噬为高血压及其并发症中发挥重要调控作用。在自发性高血压动物模型主动脉中, 自噬相关基因表达异常, 其特征之一为 *PINK1* 基因表达增加, 而敲低 *PINK1* 表达后活性氧水平降低, 血管平滑肌细胞收缩减弱, 进而恢复血管功能障碍^[19]。在 AS、MIRI 病变中, 可通过调控 PINK1 通路介导线粒体自噬, 有效抑制炎症小体活化及促炎因子释放, 改善 MMP 与线粒体呼吸链复合体活性, 并上调神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 表达, 保护心肌细胞免受缺氧诱导的损伤, 增强细胞活力, 为 AS、MIRI 病理进展提供重要干预靶点^[20-22]。

2.2 非泛素依赖性途径

非泛素依赖性途径涉及线粒体自噬受体蛋白, 包括 FUNDC1、BNIP3、NIP3 样蛋白 X (NIP3-like protein X, NIX) 等, 此类蛋白能够直接与 LC3 进行结合, 以此启动线粒体自噬^[23]。FUNDC1 是一种由缺氧诱导的线粒体外膜蛋白, 其位于线粒体外膜, 具有高度稳定性, 正常情况下, FUNDC1 可通过 N 端结构域与 LC3 结合, 介导线粒体自噬^[24]。研究发现, 在低氧或线粒体解联状态下, FUNDC1 的 Tyr18、Ser13 位点去磷酸化, 而 Ser17 位点磷酸化, 且 Ser13 位点去磷酸化由线粒体定位的磷酸甘油酸变位酶 5 (phosphoglycerate mutase 5, PGAM5) 响应缺氧而完成, 这些磷酸化状态改变可增强 FUNDC1 与 LC3 结

合能力, 从而启动线粒体自噬^[25-26]。有研究表明, FUNDC1/PGAM5 通路可能与 PINK1/Parkin 通路发生串扰, 共同参与调节线粒体自噬发生, 且 PGAM5 与 FUNDC1 缺失可能抑制 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬^[27-28]。据报道, 巨噬细胞刺激因子 1 (macrophage stimulating 1, MST1) 在 MIRI 中表达上调, 可抑制 FUNDC1 介导的线粒体自噬, 增加活性氧生成, 并促进凋亡, 并通过丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白途径, 造成心脏损伤加剧^[29]。且 FUNDC1 介导的线粒体自噬在心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 中起到保护作用, 通过敲除 *MST1* 基因可维持 FUNDC1 表达, 减少 MI 面积^[29]。此外, MIRI 损伤后酪蛋白激酶 2 α 表达上调, 拮抗 FUNDC1 通路的线粒体自噬, 而特异性敲除心脏酪蛋白激酶 2 α 可缓解心肌细胞损伤^[30]。

BNIP3 属于促凋亡的 Bcl-2 同源性蛋白, 而 NIX 又称为 BNIP3L, 作为 Bcl-2 家族成员, 可直接靶向线粒体, 诱导细胞凋亡变化^[31]。二者与 FUNDC1 类似, 均为线粒体自噬受体, 通过其 LIR 区域与 LC3 相关分子结合, 介导线粒体自噬^[32-33]。而在低氧情况下, HIF-1 α 快速稳定, 通过上调 BNIP3 及 NIX 表达水平, 促进线粒体自噬, 清除受损线粒体, 抑制活性氧生成^[34-35]。此外, BNIP3 与 NIX 表达增加可能间接影响正向调节自噬因子苺氯素-1 (Beclin-1) 与 Bcl-2 相互作用, 以此促进自噬启动^[36]。脑缺血/再灌注所造成的神经元损伤是神经功能缺损的主要原因, 而 BNIP3 介导的线粒体自噬则有效拮抗

这一进程, 在一项动物实验中, 研究者通过构建缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 小鼠模型, 造成小鼠短暂性大脑中动脉闭塞, 给予反式激活蛋白 (transactivator, TAT) /鞘氨醇激酶 2 (sphingosine kinase 2, SPK2) 后, 发现 TAT/SPK2 通过激活 BNIP3 介导的线粒体自噬, 可发挥神经保护作用, 而敲除 BNIP3 后, 线粒体自噬受到抑制, 脑卒中缺血/再灌注损伤加重^[37]。

2.3 其他通路

除上述通路外, 介导线粒体自噬的途径亦包括 HIF-1 α /BNIP3、Beclin-1、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) /雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、自噬相关蛋白 5/7 (autophagy-related protein 5/7, ATG5/7)、沉默信息调节因子 (silent information regulator, SIRT) 等信号通路。线粒体自噬主要通过自噬体选择性包裹受损或功能障碍线粒体, 并与溶酶体融合后进行降解, 研究发现当溶酶体降解受到抑制时, 线粒体自噬效率将受到影响^[38]。此外, 线粒体衍生囊泡的形成及运输也参与维持线粒体质量控制, 与经典线粒体自噬通路有所不同。不同病理生理条件下, 激活线粒体自噬的途径存在差异, 而这些通路通过不同机制协同作用, 参与调控线粒体自噬发生。

在一项 HF 小鼠实验中, 研究者给予自噬激活肽即 TAT/Beclin-1 后, 结果显示其能够有效竞争性地抑制 Beclin-1 与其负性调节因子高尔基体相关植物抗病蛋白-1 (Golgi-associated plant pathogenesis related protein-1, GAPR-1) 在细胞内的锚定结合, 诱导 Beclin-1 与 GAPR-1 发生解离, 提高 Beclin-1 活性, 促进线粒体自噬, 以此改善 HF^[39]。AMPK 为线粒体自噬上游调控因子, 研究表明, 经去氧肾上腺素刺激后, 主动脉弓结扎诱导 HF 小鼠模型中 AMPK- α 2 与磷酸化 PINK1 的 Ser495 位点, 发生特异性相互作用, 可激活 PINK1/Parkin/p62 通路, 促进线粒体自噬, 抑制活性氧产生, 减轻心肌细胞凋亡, 且 Ser495 位点突变部分能够抑制 AMPK- α 2 过表达诱导的线粒体自噬, 改善 HF 线粒体功能^[40]。再者, 受体相互作用蛋白激酶 3 过表达可加重心脏损伤, 其通过抑制 AMPK 活性, 拮抗 Parkin 激活介导的线粒体自噬, 加剧 MI 及体外缺氧损伤后心肌细胞坏死性凋亡^[41]。此外, SIRT 作为线粒体生物

发生的上游调控因子, 其高表达状态下可调控心脏微血管内皮细胞中 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬, 减少活性氧生成, 改善心肌纤维化, 促进血管生成, 进而改善高血压心脏重构^[42]。

3 中药活性成分对高血压及其并发症线粒体自噬的调控机制

3.1 高血压

既往研究显示, 高血压动物模型与血管紧张素 II 诱导的细胞模型中均发现线粒体自噬^[43-44]。线粒体功能障碍会加剧代谢紊乱与氧化应激, 而氧化应激又会进一步增强线粒体损伤, 导致血管内皮功能紊乱, 最终促进高血压发生、发展^[45]。巴戟天寡糖为巴戟天抗抑郁作用的活性成分之一, 其可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路, 提高 LC3、Mfn2 表达, 降低 p62 表达, 调节线粒体自噬, 改善线粒体功能障碍, 减轻与星形胶质细胞共培养的受损神经元, 并降低高血压大鼠模型收缩压、舒张压与平均动脉压, 恢复抑郁样行为^[46]。白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物, 能够通过介导肾素-血管紧张素系统以促进血管舒张, 上调 SIRT1、AMPK-2 α 与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1, PGC-1) 水平, 以此诱导自噬发生, 提高 LC3-II/LC3-I 的值, 上调自噬相关基因 *ULK1*、*ATG5* 表达, 改善高脂饮食诱导的高血压大鼠模型状态, 降低收缩压、舒张压与平均动脉压^[47]。海藻糖为天然非还原性二糖, 研究显示, 海藻糖能够降低自发性高血压大鼠模型收缩压, 提高 LC3-II 表达, 降低 p62 表达, 增强线粒体自噬, 改善血管内皮功能, 发挥降压作用^[48]。虾青素属于萜烯类不饱和化合物, 其可通过保护血管平滑肌细胞, 免受氧化应激损伤, 改善线粒体功能障碍, 以此减轻高血压血管重塑, 在血管紧张素 II 损伤的自发性高血压大鼠模型中, 虾青素可降低收缩压、舒张压, 减少动脉壁厚度与纤维化, 进一步体外研究发现, 虾青素抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移, 上调 PINK、Parkin、线粒体 DNA、线粒体转录因子 A 与 PGC-1 α 表达, 促进线粒体自噬及生物合成过程, 降低活性氧水平^[49]。也有研究表明姜黄素^[50]、竹节参总皂苷^[51]、鬼针草总黄酮^[52]、牛蒡子苷元^[53]、天麻素^[54]、槲皮素^[55]等活性成分, 可调控自噬, 恢复 LC3-II/LC3-I 的值, 改善血管结构与血管内皮功能, 进而干预高血压状态, 但上述研究主要针对非选择性自

噬, 而关于其活性成分能否靶向调控高血压线粒体自噬, 仍有待验证。

3.2 AS

AS 是以血管内膜形成纤维粥样斑块, 并伴随血管平滑肌细胞异常增殖的慢性炎症性心血管疾病。持续高血压状态可导致血管壁承受机械应力损伤, 引发血管内皮细胞功能障碍及通透性增加, 促使低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 等脂质沉积于血管壁; 同时, 高血压所激活氧化应激与炎症反应, 进一步诱导内皮细胞凋亡及平滑肌细胞迁移增殖, 促进脂质斑块形成^[56]。既往研究发现, 线粒体自噬通过调控血管平滑肌细胞功能, 有助于稳定斑块, 发挥 AS 预防保护作用^[57]。此外, 线粒体自噬水平与氧化型低密度脂蛋白 (oxidized LDL, ox-LDL) 高度相关^[58]。在主动脉内皮细胞中, 异常 ox-LDL 水平可通过上调核受体表达, 过度激活 Parkin 参与的线粒体自噬, 这一过程导致线粒体数量明显减少, 细胞能量供给不足, 进而加剧内皮细胞凋亡, 最终加重 AS。因此, 在 AS 发病机制中, 维持生理水平下线粒体自噬具有保护性, 而过表达下则可能损伤血管细胞与心肌细胞。

绿原酸作为金银花主要活性成分, 是一种天然酚酸类化合物, 具有抗氧化、抗炎及降血压的特性。绿原酸预处理后可显著减少 ox-LDL 诱导的 MMP 去极化, 恢复线粒体生物合成过程, 通过 SIRT1/AMPK/PGC-1 α 通路抑制线粒体功能障碍, 减轻内皮细胞损伤, 防治 AS 发生发展^[59]。白藜芦醇可通过上调 HIF-1 与 AMPK 表达, 激活 BNIP3 调控的线粒体自噬, 并拮抗 ox-LDL 所致线粒体呼吸链复合体活性降低, 维持 MMP 完整性, 并有利于内皮细胞存活, 进而治疗 AS 性心血管疾病^[60]。淫羊藿苷为黄酮类化合物, 可提高 LC3-II/LC3-I 的值, 增强线粒体与溶酶体共定位, 改善 MMP, 提高线粒体自噬水平, 进而减少主动脉窦组织中粥样斑块面积与胶原纤维, 提高内皮细胞活力^[61]。

3.3 HF

HF 是各种心脏病的终末阶段, 以心脏重构为主要特征。原发性高血压为慢性 HF 最常见的诱发因素, 也是严重影响 HF 预后的危险指征, 其通过增加心脏后负荷, 诱导心肌细胞肥大与间质纤维化, 推动心脏重构进程, 并通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统等机制, 进一步恶化 HF^[62]。研究表明, 线粒体功能障碍在 HF 病情进展中发挥重要作用, HF

早期, 线粒体自噬为保护性机制, 可代偿性改善心脏功能, 而伴随心脏重构加重, 过度线粒体自噬则清除正常线粒体, 促使 HF 加剧。因此维持线粒体内稳态对于 HF 进展具有重要意义。

人参皂苷为糖基化三萜皂苷类化合物, 主要分为人参皂苷 (Rb₁、Rg₁、Rg₃)、人参皂苷化合物 K 等亚型。研究发现, 人参皂苷 Rg₁ 可通过调控 SIRT1/PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬, 提高 LC3-II 表达, 降低 p62 表达, 减轻左心室扩张与心脏纤维化, 缓解心肌肥厚, 改善左冠状动脉前降支结扎小鼠模型心脏重塑过程, 增强细胞活力, 进而防治 HF^[63]。人参皂苷 Rg₃ 则可激活 UNC-51 样激酶 1, 并触发下游 FUNDC1 调控的线粒体自噬, 提高 LC3 表达, 以保护 HF 发生发展^[64]。小檗碱是黄连及其他小檗植物中分离提取的异喹啉生物碱, 又称为黄连素, 可用于治疗 HF^[65]。小檗碱通过上调 PINK1、Parkin、LC3-II 表达, 降低 p62 表达, 介导 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬, 恢复心功能不全、心脏肥大、间质纤维化、心肌细胞凋亡与线粒体损伤, 改善横向主动脉收缩诱导的慢性 HF; 而给予小干扰 RNA 敲低 PINK1 后, 可抑制 Parkin 介导的线粒体泛素化, 逆转小檗碱对慢性 HF 的治疗作用^[66]。水蛭素为水蛭唾液腺中提取的多肽类化合物, 研究发现, 水蛭素可激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬, 提高 LC3-II/LC3-I 的值, 上调 Beclin-1、p62 表达, 恢复线粒体 DNA 与活性氧含量, 改善心肌细胞肥大, 延缓 HF^[67]。

3.4 MIRI

MIRI 是指缺血性心脏重新恢复血液灌注后, 多因素影响下心肌损伤进一步加重的病理过程。血压长期升高状态下, 心脏肥厚且心肌需氧量增加, 冠状动脉狭窄及微循环障碍, 缺血时心肌氧供骤减, 且高血压患者多伴有 AS, 再灌注时, 高血压相关内皮功能障碍、微血栓形成及血管外膜纤维化引发心肌损伤加剧^[68]。目前以 MIRI 为主要病理机制的疾病为缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD) 与 MI 等。线粒体自噬障碍被认为是 MIRI 主要因素之一, 而调控参与线粒体自噬相关通路的蛋白、基因未来可能成为防治 MIRI 的重要靶点。IHD 主要病理特征为心脏血流量减少、心肌需氧与供氧失衡等。MI 常为 IHD 终末阶段, 主要由冠状动脉阻塞以致灌注血流供应不足或中断, 造成心肌出现持续且严重的缺血缺氧性坏死。

延龄草总皂苷作为皂苷类化合物,包括多种三萜皂苷与甾体皂苷,可显著升高 *D*-半乳糖诱导大鼠模型心肌组织中 LC3-II/LC3-I 的值,上调 PINK1、Parkin、Beclin-1、FUNDC1、NIX 表达,通过激活线粒体自噬以保护心肌细胞^[69]。阿魏酸是当归的主要成分之一,为酚酸类化合物,研究发现阿魏酸可抑制 PINK1/Parkin 通路,降低 LC3-II/LC3-I 的值,提高 p62 表达,拮抗缺氧/再氧合诱导的心肌细胞凋亡,保护心肌细胞免受 MIRI^[70]。白藜芦醇可改善缺氧/再氧合诱导的大鼠模型心肌细胞 MIRI,其通过 SIRT1/3/Parkin/PGC-1 α 通路,促进线粒体自噬,恢复线粒体质量控制体系,保护心肌细胞损伤^[71]。丹皮酚为天然酚类化合物,存在于牡丹、芍药等植物,丹皮酚激活 Pink1/Parkin 信号通路,提高 LC3-II/LC3-I 的值,上调 Beclin-1、Mfn2 表达,下调 p62 表达,减轻心肌细胞损伤,改善 MI 后心室重构情况,恢复心脏功能^[72]。研究显示,膜相关环状蛋白 5 (membrane associated RING-CH 5, MARCH5) 属于 E3 泛素连接酶的环状结构域蛋白,在调节线粒体形态、自噬与凋亡方面发挥重要作用,而黄芩素可通过上调心肌细胞 MARCH5 表达水平,以促进线粒体自噬,改善 LC3-II 表达水平,恢复细胞活力,对 H₂O₂ 诱导的心脏毒性发挥协同保护作用,并减轻 MIRI^[73]。小檗碱通过增强 HIF-1 α 与 BNIP3 启动子的结合,能够激活 HIF-1 α /BNIP3 介导的线粒体自噬,提高 LC3-II/LC3-I 的值,增强 NIX 表达,降低 p62 表达,稳定 MMP,进而减少 MI 面积,降低心肌细胞凋亡,并显著改善心肌酶诱导的 MIRI^[74]。丹酚酸 B 作为水溶性多聚酚酸类物质,可有效降低 MI 损伤大鼠模型 ST 段抬高,减小梗死面积,调节心脏损伤标志物、心肌结构异常与心肌凋亡细胞,其机制与上调 SIRT1/AMPK/PGC-1 α 信号相关,以此促进线粒体自噬发生,稳定 MMP,改善 MI 损伤^[75]。积雪草酸源自积雪草,为五环三萜类化合物,其通过 AMPK 通路调控线粒体自噬,减轻线粒体肿胀,增加缺血心肌中线粒体自噬体数量与 LC3-II 表达水平,减少 MI 面积与缺血性心肌损伤^[76]。大黄酸为 大黄中分离所得的蒽醌类化合物,可减少 MI 面积,改善心肌组织病理情况与纤维化程度,抑制心肌组织凋亡,调整心肌细胞活力与超微结构,其机制可能与激活 PINK1/Parkin 通路,增加 LC3-II/LC3-I 的值,提高 OPA1、Beclin-1 表达,进而促进线粒体自噬有关^[77-78]。天麻素为天麻提取的一种天然酚性糖

苷,对于心脏 MIRI 具有保护作用,在 小鼠模型中,天麻素显著减小 MI 面积,并改善 MIRI 小鼠模型心肌功能;在细胞模型中天麻素可提高 LC3-II/LC3-I 的值,降低 p62 表达,增加心肌细胞活力,减少心肌细胞损伤;而在临床实践中,给予天麻素后接受心脏手术的患者心肌损伤得以缓解,心功能恢复,这与天麻素激活 PINK1/Parkin 通路,促进线粒体自噬有关^[79]。

3.5 脑卒中

脑卒中是以局灶性神经功能缺失为主要特征的循环功能障碍性疾病。研究发现,IS 患者高血压变异性增高与脑复发、全因死亡及主要心血管不良事件风险显著相关,这可能与高血压造成血管内皮受损,促进动脉壁脂质沉积与纤维帽形成,引发脑血流灌注调控失常,进而加重脑组织缺血再灌注损伤有关,最终继发 IS^[80]。同时长期高血压状态下,可通过诱导脑小动脉及微动脉瘤发生纤维素样坏死,破坏血管结构,使平滑肌凋亡、胶原蛋白紊乱及弹性下降,当血压骤升时易破裂,加剧脑叶出血风险。既往研究表明,线粒体质量对缺血损伤后神经元存活尤为重要,通过激活线粒体自噬机制,可有效清除神经元受损线粒体,降低脑卒中风险^[81]。研究显示,星形胶质细胞衍生的外泌体在实验性卒中模型中具有神经保护作用,而源自氧-葡萄糖剥夺/再灌注刺激的星形胶质细胞可降低神经元凋亡并促进神经元自噬,且星形胶质细胞中烟酰胺磷酸核糖转移酶能够通过靶向 AMPK/mTOR 信号传导诱导自噬,恢复神经功能,改善急性 IS 症状^[82]。

绞股蓝皂苷 XVII 又称为七叶胆苷 XVII,是从绞股蓝中分离出的四环三萜类皂苷,可通过 SIRT1/2/叉形头转录因 O 亚型 3a (forkhead box O3a, FoxO3a) 与 HIF-1 α /BNIP3 介导的线粒体自噬,提高 Beclin-1、LC3-II 表达,降低 p62 表达,对大脑中动脉闭塞/再灌注大鼠模型与氧-葡萄糖剥夺/再灌注细胞模型,发挥脑缺血缺氧再灌注损伤的保护作用^[83]。藁本内酯作为当归、川芎等中药含有的苯酞类化合物,可发挥神经保护作用,藁本内酯能够通过调节 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,提高 LC3-II/LC3-I 的值,降低 p62 表达,减少活性氧生成,恢复 MMP 完整性与 Na⁺, K⁺-ATP 酶活性,以减轻脑缺血再灌注损伤,治疗 IS^[84]。黄芩苷为提取自黄芩干燥根茎的黄酮类化合物,细胞学研究发现黄芩苷能够促进自噬体生成,调节 Parkin、BNIP3、

FUNDC1、Beclin-1、p62 等线粒体自噬相关基因表达,改善 MMP,减轻神经元氧-葡萄糖剥夺/再灌注所致损伤^[85]。人参皂苷 K 对氧-葡萄糖剥夺/再灌注损伤具有改善作用,可调控 AMPK/mTOR 信号通路诱导线粒体自噬,降低 LC3-II/LC3-I 的值,降低 ATG5、ATG7 表达,提高 p62 表达,清除损伤线粒体,治疗脑缺血缺氧再灌注损伤^[86]。山柰酚属于黄酮类化合物,分布于多种中药,其可通过激活 Akt 通路,在氧-葡萄糖剥夺/再灌注损伤期间促进线粒体自噬,增加 LC3-II/LC3-I 的值,提高 ATG5 表达,降低 p62 表达,减少 MMP 去极化,保护神经元存活;同时口服山柰酚可减轻小鼠模型脑缺血再灌注损伤后梗死面积,治疗 IS^[87]。地黄苦苷为萜类化合物,动物实验发现,地黄苦苷能够抑制 PINK1、Parkin、Drp1 易位至线粒体,降低 LC3-II/LC3-I 的值与 p62 表达,以调控大脑中动脉闭塞/再灌注大鼠模型中线粒体自噬,恢复脑缺血再灌注损伤,改善梗死面积与神经功能缺损评分,发挥神经保护作用^[88]。丹参酮 II_A 磺酸钠(sodium tanshinone sulphonate, STS)系源自中药丹参分离的二萜醌类化合物丹参酮 II_A,且经磺化所得的水溶性衍生物。STS 对 IS 的神经保护机制与促进线粒体自噬功能、抑制神经元凋亡有关,其能够调控自噬相关蛋白 Beclin-1、ATG5 与 p62 表达水平,抑制活性氧生成,恢复 MMP 完整性,进而改善神经元损伤^[89]。槲皮素提取自桑寄生、黄芪、银杏、桑叶、柴胡等中药,为黄酮醇类化合物,槲皮素能够减轻蛛网膜下腔出血模型大鼠脑神经细胞损伤,改善神经功能,其机制可能与调控 LC3 表达、抑制细胞自噬有关^[90]。和厚朴醇作为联苯酚类化合物,是厚朴提取物中的主要生物活性成分,其通过激活 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬,改善出血性脑卒中^[91]。

4 结语与展望

近年来,大量研究探索中药活性成分治疗高血压及其并发症的分子机制,特别是基于线粒体自噬的角度,已成为该领域热点方向,并取得一定成果。本文中药活性成分主要涉及黄酮类、苷类、萜类、酚酸类及生物碱类等,可通过调控 PINK1/Parkin、FUNDC1、HIF-1 α /BNIP3、Akt、AMPK/mTOR、SIRT 等信号通路,改善 PINK1、Parkin、Beclin-1、LC3、FUNDC1、OPA1、p62、ATG 等自噬相关蛋白或基因表达,诱导血管平滑肌细胞及内皮细胞、心肌细胞、神经元的线粒体自噬发生,进而抑制高血压及

AS、HF、MIRI、IS 等心脑血管系统并发症的病情发展。而多途径介导的线粒体自噬在高血压及其并发症中发挥保护作用,且相关自噬蛋白、基因有望成为分子治疗靶点,也将进一步加速临床中相应疾病所需天然产物的开发与应用。

然而也存在一定局限性:(1)黄酮类、皂苷类等天然产物,因脂溶性过高,导致水溶性不足、稳定性较,及因首过效应与肠道代谢所造成的低生物利用度,今后可通过纳米递送系统或结构修饰进行优化,使之血药浓度提升,也可深入开发线粒体靶向递送系统,以提高活性成分在线粒体的富集,实现临床转化^[92]。(2)线粒体自噬作用具有双重性,其过度或不足均会加重病情,这一过程亦会导致氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等病理级联发生,同时涉及复杂的信号通路、蛋白与基因,它们之间的相互作用效果尚不明确,限制了对中药活性成分调控线粒体自噬干预高血压及其并发症机制的深入研究,且中药有效成分是促进线粒体自噬发生,抑或拮抗过度线粒体自噬,有待进一步明晰。(3)当前研究主要集中于缺血再灌注损伤模型,而中药活性成分对于出血性脑卒中线粒体自噬的作用机制,需继续探索。(4)除心脑血管并发症外,高血压亦可继发慢性肾脏病、视网膜病变、下肢动脉硬化等^[93],中药对于此类疾病同样具有良效^[94-95]。但相关基础研究较少,未来可进一步验证中药活性成分对于上述并发症线粒体自噬的调控作用。(5)目前中药调控线粒体自噬的研究多集中于动物或细胞实验,缺乏临床数据支撑。为明确中药调控线粒体自噬的确切治疗作用,今后应注重中药单体药物的技术研发与临床转化,致力于开展更多科学严谨的多中心、随机、双盲临床试验研究,进一步证实中药活性成分调控线粒体自噬治疗高血压及其并发症的科学性、有效性。此外,还可充分利用基因组学、转录组学等手段,揭示活性成分的体内代谢机制与药效物质基础,并从多维度深入探讨线粒体自噬相关蛋白基因、信号通路、疾病三者之间的分子机制,从而推动中医药理论的现代化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2024, 29(4): 305-324.
- [2] Oliveros E, Patel H, Kyung S, *et al.* Hypertension in older

- adults: Assessment, management, and challenges [J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(2): 99-107.
- [3] Tang Y, Liu J K, Long J G. Phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1 and Parkin in diabetic heart: Role of mitophagy [J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(3): 250-255.
 - [4] 沈灿, 张龙标, 彭晓清, 等. 线粒体质量控制与高血压血管重塑 [J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(9): 1607-1611.
 - [5] Vázquez-Trincado C, García-Carvajal I, Pennanen C, *et al.* Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease [J]. *J Physiol*, 2016, 594(3): 509-525.
 - [6] 高松林, 韦柳婷, 管晓, 等. 基于生物信息学分析非酒精性脂肪性肝病的线粒体自噬相关基因及防治中药筛选 [J]. 中草药, 2024, 55(19): 6655-6665.
 - [7] Guan R Q, Zou W, Dai X H, *et al.* Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 87.
 - [8] 张儒奇, 朱炳旭, 董晓婕, 等. 针刺调控线粒体功能干预帕金森病的研究进展 [J/OL]. 针刺研究, [2024-10-15]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2274.r.20241015.1326.005.html>.
 - [9] 谢抗. 芪参颗粒调控 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬抑制铁死亡防治心力衰竭作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2024.
 - [10] Lemasters J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging [J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5.
 - [11] Kondapalli C, Kazlauskaitė A, Zhang N, *et al.* PINK1 is activated by mitochondrial membrane potential depolarization and stimulates Parkin E3 ligase activity by phosphorylating Serine 65 [J]. *Open Biol*, 2012, 2(5): 120080.
 - [12] Xu Y, Shen J, Ran Z H. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 3-17.
 - [13] Zhang R H, Krigman J, Luo H K, *et al.* Mitophagy in cardiovascular homeostasis [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 188: 111245.
 - [14] Morales P E, Arias-Durán C, Ávalos-Guajardo Y, *et al.* Emerging role of mitophagy in cardiovascular physiology and pathology [J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 71: 100822.
 - [15] Ajoalabady A, Wang S Y, Kroemer G, *et al.* Targeting autophagy in ischemic stroke: From molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107848.
 - [16] Han H, Hu S, Hu Y, *et al.* Mitophagy in ototoxicity [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1140916.
 - [17] Schubert A F, Gladkova C, Pardon E, *et al.* Structure of PINK1 in complex with its substrate ubiquitin [J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 51-56.
 - [18] Wang Y, Zhu J F, Liu Z W, *et al.* The PINK1/PARK2/optineurin pathway of mitophagy is activated for protection in septic acute kidney injury [J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101767.
 - [19] Li D L, Nie J Q, Zhang S, *et al.* PINK1-dependent mitophagy in vascular smooth muscle cells: Implications for arterial constriction [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 227: 608-618.
 - [20] Ajoalabady A, Bi Y G, McClements D J, *et al.* Melatonin-based therapeutics for atherosclerotic lesions and beyond: Focusing on macrophage mitophagy [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106072.
 - [21] 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.
 - [22] Xin T, Lu C Z. Irisin activates Opa1-induced mitophagy to protect cardiomyocytes against apoptosis following myocardial infarction [J]. *Aging*, 2020, 12(5): 4474-4488.
 - [23] Sulkshane P, Ram J, Thakur A, *et al.* Ubiquitination and receptor-mediated mitophagy converge to eliminate oxidation-damaged mitochondria during hypoxia [J]. *Redox Biol*, 2021, 45: 102047.
 - [24] Lv M Q, Wang C Y, Li F D, *et al.* Structural insights into the recognition of phosphorylated FUNDC1 by LC3B in mitophagy [J]. *Protein Cell*, 2017, 8(1): 25-38.
 - [25] Chen G, Han Z, Feng D, *et al.* A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy [J]. *Mol Cell*, 2014, 54(3): 362-377.
 - [26] Ma Y L, Zhou X J, Gui M T, *et al.* Mitophagy in hypertension-mediated organ damage [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 10: 1309863.
 - [27] Anzell A R, Maizy R, Przyklenk K, *et al.* Mitochondrial quality control and disease: Insights into ischemia-reperfusion injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 2547-2564.
 - [28] Gao J, Guo Y L, Liu Y, *et al.* Protective effect of FBXL10 in myocardial ischemia reperfusion injury via inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Respir Med*, 2020, 161: 105852.
 - [29] Yu W C, Xu M, Zhang T, *et al.* Mst1 promotes cardiac ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ERK-CREB pathway and repressing FUNDC1-mediated mitophagy

- [J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(1): 113-127.
- [30] 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.
- [31] Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta S K, *et al.* Essential role for NIX in autophagic maturation of erythroid cells [J]. *Nature*, 2008, 454(7201): 232-235.
- [32] Zhu Y Y, Massen S, Terenzio M, *et al.* Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of BNIP3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2): 1099-1113.
- [33] Sowter H M, Ratcliffe P J, Watson P, *et al.* HIF-1-dependent regulation of hypoxic induction of the cell death factors BNIP3 and NIX in human tumors [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(18): 6669-6673.
- [34] Tracy K, Dibling B C, Spike B T, *et al.* BNIP3 is an RB/E2F target gene required for hypoxia-induced autophagy [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(17): 6229-6242.
- [35] Hanna R A, Quinsay M N, Orogo A M, *et al.* Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with BNIP3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23): 19094-19104.
- [36] Liang W J, Sagar S, Ravindran R, *et al.* Mitochondria are secreted in extracellular vesicles when lysosomal function is impaired [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5031.
- [37] Chen J L, Wang X X, Chen L, *et al.* A sphingosine kinase 2-mimicking TAT-peptide protects neurons against ischemia-reperfusion injury by activating BNIP3-mediated mitophagy [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 181: 108326.
- [38] Lampert M A, Orogo A M, Najor R H, *et al.* BNIP3L/NIX and FUNDC1-mediated mitophagy is required for mitochondrial network remodeling during cardiac progenitor cell differentiation [J]. *Autophagy*, 2019, 15(7): 1182-1198.
- [39] Shirakabe A, Zhai P Y, Ikeda Y, *et al.* Drp1-dependent mitochondrial autophagy plays a protective role against pressure overload-induced mitochondrial dysfunction and heart failure [J]. *Circulation*, 2016, 133(13): 1249-1263.
- [40] Wang B, Nie J L, Wu L J, *et al.* AMPK α 2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy via PINK1 phosphorylation [J]. *Circ Res*, 2018, 122(5): 712-729.
- [41] Zhu P J, Wan K, Yin M, *et al.* RIPK3 induces cardiomyocyte necroptosis via inhibition of AMPK-parkin-mitophagy in cardiac remodelling after myocardial infarction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6635955.
- [42] Wei T, Huang G J, Gao J, *et al.* Sirtuin 3 deficiency accelerates hypertensive cardiac remodeling by impairing angiogenesis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e006114.
- [43] Zhang X, Li Z L, Crane J A, *et al.* Valsartan regulates myocardial autophagy and mitochondrial turnover in experimental hypertension [J]. *Hypertension*, 2014, 64(1): 87-93.
- [44] Xiong W J, Ma Z, An D Q, *et al.* Mitofusin 2 participates in mitophagy and mitochondrial fusion against angiotensin II-induced cardiomyocyte injury [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 411.
- [45] Dikalov S I, Dikalova A E. Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(10): 710-721.
- [46] Yang L X, Ao Y T, Li Y N, *et al.* *Morinda officinalis* oligosaccharides mitigate depression-like behaviors in hypertension rats by regulating Mfn2-mediated mitophagy [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 31.
- [47] Tain Y L, Lin Y J, Sheen J M, *et al.* Resveratrol prevents the combined maternal plus postweaning high-fat-diets-induced hypertension in male offspring [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 48: 120-127.
- [48] Forte M, Marchitti S, Cotugno M, *et al.* Trehalose, a natural disaccharide, reduces stroke occurrence in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105875.
- [49] Chen Y Q, Li S, Guo Y X, *et al.* Astaxanthin attenuates hypertensive vascular remodeling by protecting vascular smooth muscle cells from oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4629189.
- [50] 居来提·艾买提, 阿布都沙拉木·阿布都热衣木, 热孜万古丽·吐尔汗. 姜黄素通过 PI3K/Akt 通路抑制血管紧张素 II 诱导高血压中血管胶原重构 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(14): 3493-3496.
- [51] 关琦, 张化莲, 张珊珊, 等. 竹节参总皂苷对妊娠期高血压胎盘滋养细胞氧化应激损伤与过度自噬的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4255-4261.
- [52] 董凤梅, 韩凌. 鬼针草总黄酮调控 PI3K/Akt/mTOR 自噬通路对高血压大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 广东医学, 2023, 44(6): 720-728.
- [53] 蔡猛, 陈文恒, 徐琳琳, 等. 基于 AMPK/ULK1 介导的自噬通路探究牛蒡子苷元对骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(20): 1839-1848.

- [54] 司丽芳, 赵天智, 宋毓民, 等. 天麻素可能通过抑制自噬信号改善大鼠肾性高血压 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2024, 38(5): 369-374.
- [55] Lin X M, Han T, Fan Y J, *et al.* Quercetin improves vascular endothelial function through promotion of autophagy in hypertensive rats [J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118106.
- [56] 林从娟, 郑建清, 蔡川奇, 等. 血压变异性与血浆同型半胱氨酸对高血压患者颈动脉粥样硬化的影响 [J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(12): 1238-1244.
- [57] Fu Z J, Wang Z Y, Xu L, *et al.* HIF-1 α -BNIP3-mediated mitophagy in tubular cells protects against renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101671.
- [58] Morciano G, Patergnani S, Bonora M, *et al.* Mitophagy in cardiovascular diseases [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 892.
- [59] Tsai K L, Hung C H, Chan S H, *et al.* Chlorogenic acid protects against oxLDL-induced oxidative damage and mitochondrial dysfunction by modulating SIRT1 in endothelial cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(11): e1700928.
- [60] Li C, Tan Y, Wu J D, *et al.* Resveratrol improves BNIP3-related mitophagy and attenuates high-fat-induced endothelial dysfunction [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 796.
- [61] Wang X D, Zhang M, Mao C H, *et al.* Icaritin alleviates ferroptosis-related atherosclerosis by promoting autophagy in ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerotic mice [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(9): 3951-3963.
- [62] 李润民, 戴国华, 高武霖, 等. 慢性心力衰竭合并原发性高血压病患者死亡预警指标研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(9): 1051-1062.
- [63] Guan S B, Xin Y F, Ding Y G, *et al.* Ginsenoside Rg₁ protects against cardiac remodeling in heart failure via SIRT1/PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Chem Biodivers*, 2023, 20(2): e202200730.
- [64] Wang X P, Ling G J, Wei Y, *et al.* Activation of ULK1 to trigger FUNDC1-mediated mitophagy in heart failure: Effect of ginsenoside Rg₃ intervention [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155042.
- [65] Song D Y, Hao J Y, Fan D M. Biological properties and clinical applications of berberine [J]. *Front Med*, 2020, 14(5): 564-582.
- [66] Abudureyimu M, Yu W J, Cao R Y, *et al.* Berberine promotes cardiac function by upregulating PINK1/Parkin-mediated mitophagy in heart failure [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 565751.
- [67] Luo G, Chen L, Chen M T, *et al.* Hirudin inhibit the formation of NLRP3 inflammasome in cardiomyocytes via suppressing oxidative stress and activating mitophagy [J]. *Heliyon*, 2023, 10(1): e23077.
- [68] 刘秀叶, 王莉, 周长浩, 等. 右美托咪定对老年高血压患者下肢缺血再灌注后心肌损伤的影响 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(4): 107-110.
- [69] 夏德尧, 张桃, 陈颖, 等. 延龄草总皂苷对 D-半乳糖诱导的 SD 大鼠心肌线粒体自噬的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(8): 582-587.
- [70] Luo C X, Zhang Y H, Guo H, *et al.* Ferulic acid attenuates hypoxia/reoxygenation injury by suppressing mitophagy through the PINK1/Parkin signaling pathway in H9c2 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 103.
- [71] 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.
- [72] 刘超, 王明娟, 范彦芳, 等. 丹皮酚对大鼠心肌梗死后心脏功能的改善及其对 Pink1/Parkin 的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(5): 1428-1436.
- [73] Li Q, Yu Z J, Xiao D D, *et al.* Baicalein inhibits mitochondrial apoptosis induced by oxidative stress in cardiomyocytes by stabilizing MARCH5 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 2040-2051.
- [74] Zhu N, Li J, Li Y L, *et al.* Berberine protects against simulated ischemia/reperfusion injury-induced H9C2 cardiomyocytes apoptosis *in vitro* and myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis *in vivo* by regulating the mitophagy-mediated HIF-1 α /BNIP3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 367.
- [75] Li Q J, Zuo Z, Pan Y Z, *et al.* Salvianolic acid B alleviates myocardial ischemia injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation via SIRT1-AMPK-PGC-1 α signaling pathway [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22(9): 842-857.
- [76] Qiu F, Yuan Y, Luo W, *et al.* Asiatic acid alleviates ischemic myocardial injury in mice by modulating mitophagy- and glycolysis-based energy metabolism [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(6): 1395-1407.
- [77] 姚道敏. 大黄酸在心肌细胞损伤中的保护作用及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [78] Li H Q, Jia Y, Yao D M, *et al.* Rhein alleviates myocardial ischemic injury by inhibiting mitochondrial division, activating mitochondrial autophagy and suppressing myocardial cell apoptosis through the Drp1/Pink1/Parkin pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 266.

- [79] Chen L, Lv Y, Wu H L, *et al.* Gastrodin exerts perioperative myocardial protection by improving mitophagy through the PINK1/Parkin pathway to reduce myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2024, 133: 155900.
- [80] 杨翠, 樊凡, 王庆松. 缺血性脑卒中患者急性高血压反应与脑卒中后认知功能障碍的相关性研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(10): 1023-1026.
- [81] Li J, Wu J Y, Zhou X Y, *et al.* Targeting neuronal mitophagy in ischemic stroke: An update [J]. *Burns Trauma*, 2023, 11: tkad018.
- [82] Deng Y, Duan R, Ding W L, *et al.* Astrocyte-derived exosomal nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) ameliorates ischemic stroke injury by targeting AMPK/mTOR signaling to induce autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12): 1057.
- [83] Xie W J, Zhu T, Zhang S X, *et al.* Protective effects of gypenoside XVII against cerebral ischemia/reperfusion injury via SIRT1-FoxO3A- and HIF1a-BNIP3-mediated mitochondrial autophagy [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 622.
- [84] Mao Z G, Tian L Y, Liu J, *et al.* Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154111.
- [85] 林筱洁, 周惠芬, 虞立, 等. 基于线粒体自噬调控的黄芩苷减轻神经元细胞缺血缺氧/再灌注损伤的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2022-2027.
- [86] Huang Q X, Lou T T, Wang M Y, *et al.* Compound K inhibits autophagy-mediated apoptosis induced by oxygen and glucose deprivation/reperfusion via regulating AMPK-mTOR pathway in neurons [J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117793.
- [87] Wu B, Luo H, Zhou X, *et al.* Succinate-induced neuronal mitochondrial fission and hexokinase II malfunction in ischemic stroke: Therapeutic effects of kaempferol [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(9): 2307-2318.
- [88] Zhang Y F, He Y C, Wu M L, *et al.* Rehmapicroside ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via attenuating peroxynitrite-mediated mitophagy activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 526-539.
- [89] Ma Z, Wu Y, Xu J, *et al.* Sodium tanshinone II_A sulfonate ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal injury via protection of mitochondria and promotion of autophagy [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(11): 3378-3390.
- [90] 薛智, 彭倩, 李璟, 等. 槲皮素对蛛网膜下腔出血大鼠脑损伤的影响机制 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(4): 561-566.
- [91] Chen Y Y, Tang W X, Huang X Q, *et al.* Mitophagy in intracerebral hemorrhage: A new target for therapeutic intervention [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(2): 316-323.
- [92] 汪莲芳, 王佳华, 柯刚, 等. 中药活性成分调控肿瘤微环境作用机制及纳米递送系统的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2547-2558.
- [93] 刘荣梅, 毛燕娜, 刘跟党, 等. 2017—2019 年河南省某贫困县县级医疗机构高血压及其合并症、并发症患者住院人数及住院费用分析 [J]. 中国全科医学, 2023, 26(16): 2020-2026.
- [94] 段晓楠, 吕静, 杨冠琦. 丹参治疗高血压肾病的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 5002-5010.
- [95] 高子辰, 刘玲, 李运伦. 中医药治疗高血压视网膜病变研究进展 [J]. 北京中医药, 2022, 41(8): 939-942.

[责任编辑 赵慧亮]