

双苯吡酮类化合物抗心肌缺血作用机制的研究进展^A

潘美崧*,王知斌,孙延平,杨炳友,匡海学[#](黑龙江中医药大学省部共建教育部北药基础与应用研究重点实验室/黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室/黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040)

中图分类号 R962 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3049-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.18



摘要 目的:了解双苯吡酮类化合物抗心肌缺血的作用机制,为促进其临床应用提供参考。方法:查询近年来双苯吡酮类化合物抗心肌缺血的相关文献,对该类化合物抗心肌缺血作用机制的研究进展进行归纳总结。结果与结论:双苯吡酮类化合物是广泛存在于龙胆科、远志科、藤黄科等中药材中的天然产物,其主要是通过抗氧化应激(如减少氧自由基、增加超氧化物歧化酶活性等)、抑制心肌细胞凋亡(如抑制氧化诱导和调控 *Bcl-2*、*p53* 基因表达等)、促进线粒体自噬(如调节人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因诱导的蛋白激酶1/Parkin途径等)、抗炎(如抑制环氧合酶2、肿瘤坏死因子 α 表达等)和舒张血管(如抑制钙离子内流等)等途径发挥抗心肌缺血的作用。

关键词 双苯吡酮类化合物;心肌缺血;作用机制

双苯吡酮类化合物广泛存在于传统中药材(如龙胆科、远志科及藤黄科中药材等)中^[1-2],具有抗癌、抗菌、抗氧化、抗高血脂症、抗糖尿病、利尿、护肝、强心、抗过敏、抗结核、抗炎、抗病毒等作用^[3-6]。近年来,双苯吡酮及双苯吡酮衍生物已经显现出对心血管疾病的良好的治疗效果^[7],因此其在心血管方面(包括局部缺血性心脏病、动脉粥样硬化、高血压和血栓形成等)的作用越来越受到人们的重视。由于动脉粥样硬化及血栓形成等心血管疾病易引发心肌缺血,因此,研究双苯吡酮类化合物抗心肌缺血的作用及作用机制对该药防治心血管疾病具有重要的意义。为充分了解双苯吡酮类化合物抗心肌缺血的作用机制,笔者以“双苯吡酮”“心肌缺血”“药理作用”“细胞凋亡”“芒果苷”“xanthone”“myocardial ischemia”“pharmacological effects”“cell apoptosis”“mangiferin”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science 等数据库中组合查询2000年1月—2021年6月发表的双苯吡酮类化合物抗心肌缺血的相关文献,就该类化合物抗心肌缺血的作用机制作一综述,从而为进一步促进其临床应用提供参考。

1 双苯吡酮类化合物的基本结构及药理作用

双苯吡酮的基本骨架如图1所示。目前被分离出来的双苯吡酮类化合物主要分成四大类:简单双苯吡酮类、双苯吡酮苷类、异戊二烯化双苯吡酮类和杂环双苯吡酮类^[8-10]。双苯吡酮类化合物存在于芒果和山竹等多种常见水果中,同时也存在于龙胆科和远志科等很多药

用植物中^[11-12]。研究表明,该类化合物具有改变活性氧(reactive oxygen species, ROS)结构、抑制ROS对心血管系统的伤害、降低由缺氧/再氧化导致的细胞凋亡、减少因缺氧/再氧化导致的乳酸脱氢酶的释放、缩小心肌梗死面积、抗炎、抗衰老、保护心脏血管内皮细胞、减少血栓形成、降低心肌缺血风险等药理作用^[13-17]。

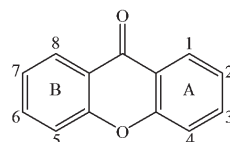


图1 双苯吡酮的基本骨架

2 心肌缺血的病因

现代医学认为,心肌缺血是指心脏的血液灌注减少,导致心脏的供氧减少,心肌能量代谢不正常,无法支持心脏正常工作的一种病理状态^[18]。心脏活动所需要的能量几乎完全靠有氧代谢提供,正常情况下,机体可通过自身调节而促使血液供需相对恒定,从而保证心脏正常工作;但当某种原因导致心肌血液供需失衡时,就构成了心肌缺血。

心肌缺血可由多种原因导致,如氧化应激、炎症反应、细胞内钙离子超载、线粒体膜通透性转换孔开放、能量代谢障碍、细胞凋亡等^[7]。冠心病是指冠状动脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞,导致心肌缺血、缺氧或坏死而产生的一种心脏病,是引起心肌缺血最主要、最常见的病因^[18]。

3 双苯吡酮类化合物抗心肌缺血的作用机制

双苯吡酮类化合物可以通过多种途径减轻由多种原因引起的心肌缺血,如抗氧化应激、抑制心肌细胞凋亡、促进线粒体自噬、抗炎和舒张血管等。

3.1 抗氧化应激

当体内自由基和抗氧化剂不平衡时,就可能发生

^A 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81973439);黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”科研项目(No.2018RCD03)

* 硕士研究生。研究方向:中药药效物质基础。E-mail: 870922066@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药及复方药效物质基础、中药性味理论。电话:0451-87267188。E-mail: hxkuang@hljucm.net

氧化应激。当心肌缺血时,机体内氧化与抗氧化作用失衡,导致心肌细胞中ROS累积,且血清中的肌酸激酶同工酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶和丙二醛等含量上升,从而抑制内在抗氧化系统;而且,ROS容易与细胞磷脂和蛋白质反应,引起脂质过氧化反应和硫醇基氧化反应,从而导致膜超微结构的改变和一系列细胞蛋白质的功能性紊乱^[19-20]。心肌再灌注时,ROS因氧供应的突然恢复而大量增加,心肌细胞无法恢复氧化还原平衡,过量的ROS可直接损伤细胞成分[包括脂蛋白和脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)等]和线粒体功能,直接影响能量代谢,最终导致心肌功能丧失^[21]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是减少甚至消除ROS的重要抗氧化酶之一,具有清除有害氧自由基的能力^[22-23]。SOD活性降低会导致氧自由基过量,使生物系统中超氧阴离子和过氧化氢累积,从而产生羟基自由基,导致脂质过氧化,造成心肌细胞的进一步损伤^[24-26]。

自由基清除剂和抗氧化剂可以防止心肌缺血/再灌注引起的心脏损伤^[27]。双苯吡酮类化合物具有较强的抗氧化活性,是很好的自由基清除剂和抗氧化剂,其对超氧阴离子、羟基自由基和过氧化氢的清除能力与其浓度呈正相关^[28-30];同时,双苯吡酮类化合物还可抑制心肌组织中脂质过氧化物的产生,可作为有效的氧化酶抑制剂,并能够以这种方式减少心肌缺血过程中超氧化物自由基的产生,还能够加快心肌缺血后的功能恢复,该机制可能与其苯环上连有大量的游离羟基有关^[31]。从知母中分离出来的双苯吡酮类化合物芒果苷(mangiferin)是一种具有强大治疗活性的抗氧化剂^[32],其可通过将自身的羟基氢原子转移至ROS,与ROS的未配对电子结合,改变ROS的化学结构,抑制ROS对心血管系统的损伤,从而对异丙肾上腺素诱导的心脏再灌注损伤模型大鼠发挥心脏保护作用^[33]。从穿心草中提取分离出来的1-羟基-3,5-二甲氧基双苯吡酮(1-hydroxy-3,5-dimethoxyxanthone)、1,3,5-三羟基双苯吡酮(1,3,5-trihydroxyxanthone)、1-甲氧基-3,5-二羟基双苯吡酮(1-methoxy-3,5-dihydroxyxanthone)等双苯吡酮类化合物对局部缺血/再灌注导致的心律失常有显著的改善作用,并且能提高心肌细胞的存活率,减少因缺氧/再氧化而导致的乳酸脱氢酶的释放^[14]。从川东獐牙菜中提取的双苯吡酮类化合物雏菊叶龙胆酮(bellidifolin)能够在再灌注期间有效加快大鼠心脏功能的恢复,减少大鼠离体心脏中心肌酸激酶的释放,并且能显著缩小心肌梗死面积^[15]。

3.2 抑制心肌细胞凋亡

3.2.1 抑制氧化诱导的细胞凋亡 心肌细胞凋亡可造成大量心肌细胞损失和心肌功能障碍,甚至引发心肌纤维化,导致心肌不可逆损伤,是心肌缺血损伤的主要形式^[34]。抑制心肌细胞凋亡可明显减少心肌梗死,改善心肌收缩功能,保护心肌^[35]。当氧化应激过度时,大量的

ROS会导致线粒体功能障碍、DNA损伤,从而诱导细胞凋亡^[36];钙超载和炎症反应亦可诱导心肌细胞凋亡^[25];在心肌细胞缺血的条件下,由巨噬细胞释放的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)可进一步促进ROS的产生,导致细胞凋亡,引发心肌功能障碍^[37]。双苯吡酮类化合物 mangiferin 可阻断 TNF- α 、血清脂肪酶等多种诱导因子的表达,也能抑制 TNF- α 诱导的脂质过氧化,从而抑制细胞凋亡。

急性心肌缺血可降低沉默信息调节因子1(sirtuin type 1, SIRT1)蛋白的表达水平,增加 TNF 受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)和ROS的含量,因而SIRT1的降低和TRAF6的激活均被认为是造成细胞凋亡的原因之一^[38]。有研究指出,通过激活SIRT1-ROS-TRAF6信号通路中的SIRT1可减少心肌缺血性损伤^[39]。双苯吡酮类化合物 mangiferin 可显著增加SIRT1和腺苷一磷酸依赖的蛋白激酶的表达,从而增加过氧化氢酶体增殖物激活受体和转录因子蛋白的表达,减少p66蛋白的表达,进而增强细胞的抗氧化能力,减少氧化应激和高糖诱导的细胞凋亡^[40]。

3.2.2 调控 *Bcl-2* 和 *p53* 基因表达 原癌基因 *Bcl-2* 和抑癌基因 *p53* 可调节细胞的凋亡过程。*Bcl-2* 是一种可以通过增强细胞抗氧化功能并抑制 ROS 分泌来阻止细胞凋亡的生存基因;*p53* 基因是一种能够抑制 *Bcl-2* 表达并促进细胞凋亡的转录因子,可提高促凋亡蛋白 Bax 的表达,在缺氧导致的细胞凋亡过程中起到决定性作用^[41]。当心肌缺血缺氧时,*Bcl-2* 基因家族编码蛋白 Bax、Bak 聚集到线粒体上,导致线粒体外膜形成孔道、线粒体膜通透性转换孔打开,线粒体基质可以通过线粒体膜通透性转换孔与细胞质进行离子交换,使跨膜电位下降,引起线粒体肿胀,导致外膜压力过高而破裂,释放出线粒体内细胞色素 C 等促凋亡因子,与凋亡蛋白酶激活因子 1 结合以激活胱天蛋白酶 9(caspase-9),后者引发的 caspase 级联反应将进一步诱导细胞凋亡(图 2)^[42]。研究表明,双苯吡酮类化合物 mangiferin 可以显著降低因心肌缺血/再灌注而导致的心肌细胞中 *Bcl-2* 的下调和 *p53* 的上调,从而保护心肌细胞^[42]。

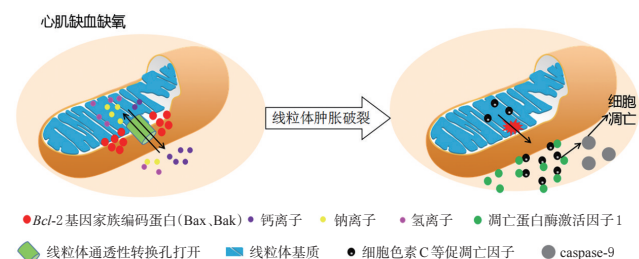


图2 线粒体参与细胞凋亡的机制

3.3 促进线粒体自噬

心肌细胞的正常代谢非常依赖于线粒体产生的腺苷三磷酸,因此与许多其他类型的细胞相比,心肌细胞对线粒体的功能障碍更敏感^[43]。线粒体自噬是一种选

择性地隔离和降解受损伤或不完整线粒体的自噬反应, 可以去除受损或功能失调的线粒体, 以维持细胞内线粒体质量和数量的平衡, 从而维持细胞稳态^[44]。线粒体自噬对心肌细胞的存活和功能(尤其在缺血/再灌注损伤过程中)起着重要的作用: 一方面, 过度的线粒体自噬可参与心脏再灌注损伤的发病机制——过度的线粒体自噬会导致细胞内线粒体的过度清除, 影响线粒体的氧化功能, 从而导致心肌细胞无法正常工作, 进而加重心肌损伤; 另一方面, 心肌缺血/再灌注损伤可显著抑制线粒体自噬——线粒体自噬可以修复因缺氧、缺血及损伤等因素所导致的线粒体结构和功能改变; 当发生心肌缺血/再灌注损伤时, 溶酶体膜蛋白2的表达受到抑制, 因此会阻碍自噬体与溶酶体的融合, 从而抑制线粒体自噬^[45]。

从藤黄中分离出来的双苯吡酮类化合物 gerontoxanthone I 和桑橙酮(macluraxanthone)可诱导线粒体自噬相关蛋白(如线粒体外膜易位酶20和线粒体内膜转位酶23)的降解, 稳定线粒体外膜上人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因诱导的蛋白激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1), 然后将Parkin蛋白聚集到线粒体上, 并显著诱导Parkin蛋白磷酸化和泛素化, 以剂量和时间依赖性的方式上调核点蛋白52和微管相关蛋白1轻链3 II的表达, 促进线粒体自噬, 从而减轻心肌缺血/再灌注损伤^[46]。

3.4 抗炎

炎症反应在心肌缺血中起着重要的作用, 当心肌缺血缺氧时, 心肌细胞中炎症因子(白细胞介素6、细胞间黏附因子1和单核细胞趋化蛋白1等)的表达显著增加^[47-49]。炎症因子水平的升高以及血管通透性的增加很可能在缺血/再灌注心肌招募中性粒细胞的过程中发挥重要的作用^[50]。环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)是一种诱导酶, 在组织损伤、炎症等情况下表达增强^[51]。COX-2特异性抑制剂可减少炎症反应, 保护心肌细胞^[52]。从紫红獐牙菜全草中分离出来的双苯吡酮类化合物当药醇苷(swertianolin)具有明显的抗炎活性, 可通过抑制COX-2来减轻心肌缺血/再灌注损伤所致炎症^[53]。

有研究表明, TNF- α 的活性增加, 可能造成动脉粥样硬化模型小鼠心肌梗死面积的增加^[54]。双苯吡酮类化合物 mangiferin 可通过促进血红素加氧酶1的表达, 抑制TNF- α 的转录合成和核因子 κ B的表达, 从而发挥抗炎、抗衰老和保护心脏血管内皮细胞的作用^[16-17]。由此可见, mangiferin 对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用可能与炎症反应有关。

3.5 舒张血管

研究表明, 双苯吡酮类化合物 mangiferin 具有血管舒张作用, 其机制与钙离子通道的阻断有关——其能抑制由去甲肾上腺素或高钾诱导的钙离子内流所导致的主动脉血管收缩, 表明其有类似钙离子拮抗剂的作用,

且这种作用具有浓度依赖性; 而且, mangiferin 既可以作为调控钙离子受体表达的阻断剂, 又可以作为电压依赖型钙离子通道的阻断剂, 从而舒张血管, 改善急性缺血的心肌^[55-58]。

3.6 其他

双苯吡酮类化合物还能通过改善心肌细胞的微结构来减少心肌缺血所致损伤^[59]。当发生心肌缺血/再灌注时, 血管内皮细胞受损, 前列环素的合成减少, 血栓素A₂的作用增强, 导致血小板大量聚集而形成血栓, 严重时可能造成心肌缺血^[60]。双苯吡酮类化合物川东獐牙菜素A(daviditin A)具有抑制血小板激活和聚集的作用^[61]; mangiferin 可以抑制低密度脂蛋白在体外的氧化, 预防内皮功能紊乱^[62-63]; 去甲基维菊叶龙胆酮(demethylbellidifolin)可以减轻低密度脂蛋白引起的内皮功能紊乱以及非对称性二甲基精氨酸水平的升高程度, 减少血栓形成, 降低心肌缺血风险^[64]。

综上所述, 双苯吡酮类化合物具有抗心肌缺血的作用, 其机制主要与抗氧化应激、抑制心肌细胞凋亡、促进线粒体自噬、抗炎和舒张血管等有关, 如图3所示。

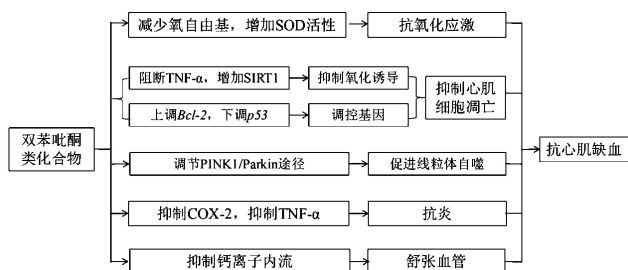


图3 双苯吡酮类化合物抗心肌缺血的作用机制

4 结语

本综述所引用的文献多数为动物实验或细胞实验研究, 与临床用药治疗还存在一定的距离。同时, 有关双苯吡酮类化合物对心血管疾病的作用机制仍需进一步研究, 例如该类化合物对内源性一氧化氮合酶抑制剂的拮抗作用^[65], 很可能是改善内皮细胞功能和减少动脉粥样硬化的基本原因, 这些作用机制尚需通过动物实验和临床试验进行深入研究。此外, 双苯吡酮类化合物的药理学、毒理学以及结构优化也需要进一步探索。

参考文献

- [1] 马昌山. 山酮在植物中的分布及其药理作用[J]. 安徽农业科学, 2009, 37(31): 15244-15245.
- [2] 王丽萍, 付文卫, 谭红胜, 等. 中国藤黄属植物中酮类化合物研究进展[J]. 世界中医药, 2016, 11(7): 1154-1170, 1175.
- [3] NANASOMBAT S, KUNCHAROEN N, RITCHAROON B, et al. Antibacterial activity of Thai medicinal plant extracts against oral and gastrointestinal pathogenic bacteria and prebiotic effect on the growth of Lactobacillus acidophilus[J]. Chiang Mai J Sci, 2018, 45(1): 33-44.
- [4] ABOUTORAB N, SHAM B, RAHMAN R, et al. Effects of

- indirect sonication pretreatment and solvent extraction on the xanthone content and its antioxidant activities of freeze dried mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.) pericarp powder extracts[J]. *Int Food Res J*, 2018, 25(6): 2453-2458.
- [5] ADNAN A, ALLAUDIN Z N, HANI H, et al. Virucidal activity of *Garcinia parvifolia* leaf extracts in animal cell culture[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 169.
- [6] EL-AGAMY D S, MOHAMED G A, AHMED N, et al. Protective anti-inflammatory activity of tovophyllin A against acute lung injury and its potential cytotoxicity to epithelial lung and breast carcinomas[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 153-163.
- [7] EL-SEEDI H R, EL-BARBARY M A, EL-GHORAB D M H, et al. Recent insights into the biosynthesis and biological activities of natural xanthenes[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(9): 854-901.
- [8] PERES V, NAGEM T J, DE OLIVEIRA F F. Tetraoxygenated naturally occurring xanthenes[J]. *Phytochemistry*, 2000, 55(7): 683-710.
- [9] 李冀, 张文钊, 田洪昭, 等. 尖叶假龙胆的化学成分和药理作用研究进展[J]. *中医药导报*, 2019, 25(24): 98-101, 107.
- [10] 匡海学, 王斌, 吴倩倩, 等. 尖叶假龙胆化学成分的研究[J]. *中成药*, 2017, 39(12): 2546-2550.
- [11] WANG Z B, WU G S, YU Y, et al. Xanthenes isolated from *Gentianella acuta* and their protective effects against H₂O₂-induced myocardial cell injury[J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(18): 2171-2177.
- [12] 潘旭, 朱鹤云, 张昌浩, 等. 龙胆化学成分和药理作用研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2020, 41(2): 150-151.
- [13] 黄焜慧, 龙春林. 穿心草属药用植物研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2015, 27(7): 1287-1295.
- [14] 姜彤伟, 郭慧文, 王冰梅, 等. 心肌缺血发生机制的中西医研究进展[J]. *吉林中医药*, 2020, 40(1): 133-136.
- [15] 张凯. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *中国处方药*, 2020, 18(4): 30-32.
- [16] 徐丽, 张元媛, 曹军平. 芒果苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J]. *药物评价研究*, 2016, 39(2): 198-201.
- [17] BARAGATTI B, CALDERONE V, TESTAI L, et al. Vasodilator activity of crude methanolic extract of *Gentiana kokiana* Perr. et Song. (*Gentianaceae*)[J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 79(3): 369-372.
- [18] 夏君彦, 李冬. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(21): 3329-3334.
- [19] 赵维, 韩华锐, 赵雅婵, 等. 天然活性成分雏菊叶龙胆酮的研究进展[J]. *中国现代中药*, 2016, 18(5): 666-673, 677.
- [20] AROZAL W, SUYATNA F D, JUNIANTITO V, et al. The effects of mangiferin (*Mangifera indica* L.) in doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2015, 65(11): 574-580.
- [21] SUN S M, WANG P F. Coptisine alleviates ischemia/reperfusion-induced myocardial damage by regulating apoptosis-related proteins[J]. *Tissue Cell*, 2020, 66: 101392.
- [22] LIU Y, YANG H, LIU L X, et al. NOD2 contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating cardiomyocyte apoptosis and inflammation[J]. *Life Sci*, 2016, 149: 10-17.
- [23] 田芳芳, 颜西刚, 陈燕, 等. 金雀异黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. *西部医学*, 2020, 32(3): 344-349.
- [24] 付强, 王晓雨, 李冀. 尖叶假龙胆对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中医药学报*, 2020, 48(12): 17-21.
- [25] 任凯, 龚雪, 张瑞芬, 等. 蒙药尖叶假龙胆中雏菊叶龙胆酮对 H₂O₂ 诱导 H9c2 细胞氧化损伤的保护作用[J]. *中国民族医药杂志*, 2020, 26(2): 31-35.
- [26] LI A Y, WANG J J, YANG S C, et al. Protective role of *Gentianella acuta* on isoprenaline induced myocardial fibrosis in rats via inhibition of NF- κ B pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 733-741.
- [27] 王军, 曹艳, 蒋敢, 等. 黄檀素对心肌缺血/再灌注损伤的治疗作用及机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(8): 1408-1413.
- [28] BLANCO-AYALA T, LUGO-HUITRÓN R, SERRANO-LÓPEZ E M, et al. Antioxidant properties of xanthenes from *Calophyllum brasiliense*: prevention of oxidative damage induced by FeSO₄[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13(1): 262.
- [29] 万子梦, 刘思好, 李元建. 吡啶的心血管药理作用研究进展[J]. *中南药学*, 2014, 12(11): 1113-1115, 1165.
- [30] RAPACZ A, SAPA J, PYTKA K, et al. Antiarrhythmic activity of new 2-methoxyphenylpiperazine xanthone derivatives after ischemia/reperfusion in rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(6): 1163-1167.
- [31] 李刚, 余朝萍, 龚厚文, 等. 芒果苷减轻缺氧复氧所致人心肌细胞损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(4): 657-662.
- [32] ZENG Z, LIN C J, WANG S W, et al. Suppressive activities of mangiferin on human epithelial ovarian cancer[J]. *Phytomedicine*, 2020, 76: 153267.
- [33] JITTIPORN K, SUWANPRADID J, PATEL C, et al. Anti-angiogenic actions of the mangosteen polyphenolic xanthone derivative α -mangostin[J]. *Microvasc Res*, 2014, 93: 72-79.
- [34] 金丽燕. 黄芩甲苷总皂苷及总黄酮对小鼠心肌缺血-再灌注损伤心功能的影响及机制[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(15): 2544-2547.
- [35] ZAFAR S, 翦雨青, 李斌, 等. 天然产物吡啶及其苷类成分抗氧化性及其他药用价值的最新研究进展: 英文[J]. *Digital Chin Med*, 2019, 2(3): 166-192.
- [36] 郭新红, 王新春. 黄酮类化合物抗心肌缺血再灌注损伤研

- 究进展[J].中成药,2014,36(10):2168-2171.
- [37] YAN W J, SUN W, FAN J H, et al. Sirt1-ROS-TRAF6 signaling-induced pyroptosis contributes to early injury in ischemic mice[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(8):845-859.
- [38] 黎星.双去甲氧基姜黄素对星形孢菌素诱导小鼠心肌细胞凋亡的影响及机制[D].西安:第四军医大学,2017.
- [39] 董振华,王静,符德玉. SIRT1 信号通路在心血管疾病中保护作用的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(12):1813-1818.
- [40] 穆文利,张庆军,唐小强,等.小鼠心脏过表达SIRT1显性失活突变体导致心肌细胞凋亡和早发性心衰[J].中国科学:生命科学,2014,44(9):861-873.
- [41] 付辉,黄鹤.线粒体功能障碍在心血管疾病中的作用[J].心血管病学进展,2020,41(3):306-309.
- [42] 李轶瑜,彭志刚,马勃,等.芒果苷对柔红霉素所致大鼠心肌细胞凋亡的抑制作用[J].中药材,2012,35(2):274-278.
- [43] HE Y N, HUANG W, ZHANG C, et al. Energy metabolism disorders and potential therapeutic drugs in heart failure[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(5):1098-1116.
- [44] 吕云利,刘吉耀,孙喜庆.线粒体自噬和内质网应激调控血管内皮细胞功能研究进展[J/OL].心脏杂志,2021,33(3):302-306[2021-07-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1268.R.20210701.1139.014.html>.DOI:10.12125/j.chj.202103020.
- [45] 刘天宇,王志维.线粒体自噬与心血管疾病的研究进展[J/OL].医学综述,2021,27(21):4165-4170[2021-11-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3553.R.20211027.1705.002.html>.DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2021.02.015.
- [46] XIANG Q, WU M, ZHANG L, et al. Gerontoxanthone I and macluraxanthone induce mitophagy and attenuate ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:452.
- [47] 呼明哲,李湘玲,杨涛,等.丹参饮预处理对心肌缺血/再灌注大鼠心肌损伤和心功能影响的研究[J].上海中医药杂志,2021,55(6):61-66.
- [48] 李泽民,梁记华,闫世冉.心肌梗死患者细胞外基质金属蛋白酶诱导因子表达量与炎症反应、MMPs/TIMPs的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(20):1791-1794.
- [49] 刘杰妮.心可舒片联合硝苯地平控释片对高血压患者MCP-1、ET-1、NO水平的影响[J].吉林医学,2021,42(5):1120-1121.
- [50] LÁSZLÓ S B, LÁZÁR B, BRENNER G B, et al. Chronic treatment with rofecoxib but not ischemic preconditioning of the myocardium ameliorates early intestinal damage following cardiac ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 178:114099.
- [51] MACHIDA T, ENDD T H, OYOSHI R, et al. Abnormal pressure stress reduces interleukin-1 β -induced cyclooxygenase-2 expression in cultured rat vascular smooth muscle cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(6):853-860.
- [52] WALLER C P, THUMSER A E, LANGAT M K, et al. COX-2 inhibitory activity of homoisoflavanones and xan-
thones from the bulbs of the Southern African *Ledebouria socialis* and *Ledebouria ovatifolia* (Hyacinthaceae:Hyacinthoideae)[J]. *Phytochemistry*, 2013, 95:284-290.
- [53] MOU L Y, WU H Y, MA E G, et al. Two new xanthone glycosides from *Swertia punicea* Hemsl and their anti-inflammatory activity[J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(10):1423-1429.
- [54] 吴俊,陈琛,汪道文.高表达CYP2C8基因对动脉粥样硬化小鼠肿瘤坏死因子- α 的影响[J].中国医药导报,2013,10(3):31-34.
- [55] 徐丽,曹军平,李霞,等.芒果苷影响大鼠心肌缺血/再灌注损伤能量代谢的实验研究[J].环球中医药,2018,11(3):335-338.
- [56] WISUTTHATHUM S, KAMKAEW N, INCHAN A, et al. Extract of *Aquilaria crassna* leaves and mangiferin are vasodilators while showing no cytotoxicity[J]. *Tradit Complement Med*, 2019, 9(4):237-242.
- [57] RAPACZ A, PYTKA K, SAPA J, et al. Antiarrhythmic, hypotensive and α_1 -adrenolytic properties of new 2-methoxyphenylpiperazine derivatives of xanthone[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 735:10-16.
- [58] AGUSTINI F D, AROZAL W, LOUISA M, et al. Cardio-protection mechanism of mangiferin on doxorubicin-induced rats: focus on intracellular calcium regulation[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(7):1289-1297.
- [59] SZKARADEK N, RAPACZ A, PYTKA K, et al. Cardiovascular activity of the chiral xanthone derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(20):6714-6724.
- [60] RAPACZ A, SAPA J, BEDNARSKI M, et al. Antiarrhythmic activity of some xanthone derivatives with β_1 -adrenoceptor affinities in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 738(5):14-21.
- [61] JIANG D J, JIANG J L, TAN G S, et al. Protective effects of daviditin A against endothelial damage induced by lysophosphatidylcholine[J]. *N-S Arch Pharmacol*, 2003, 367(6):600-606.
- [62] 肖红波.非对称二甲基精氨酸促动脉粥样硬化形成及吡酮治疗研究[D].长沙:中南大学,2008.
- [63] WILLIAMS P, ONGSAKUL M, PROUDFOOT J, et al. Mangostin inhibits the oxidative modification of human low density lipoprotein[J]. *Free Radic Res*, 1995, 23(2):175-184.
- [64] JIANG D J, JIANG J L, ZHU H Q, et al. Demethylbellidifolin preserves endothelial function by reduction of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level[J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93(2/3):295-306.
- [65] 刘伊娜,朱建华,吴翔,等.羟基红花黄色素A对心肌缺血再灌注损伤的作用及其机制的探讨[J].交通医学,2009,23(5):482-484,487.

(收稿日期:2021-05-20 修回日期:2021-11-15)

(编辑:胡晓霖)