

中药通过线粒体质量控制改善心肌缺血再灌注损伤的机制研究进展[△]

张高静^{1,2*}, 袁智宇², 刘新灿^{1,2#}, 孙天福^{1,2}, 兰真真^{1,2}(1. 河南中医药大学第一附属医院心脏中心, 郑州 450099; 2. 河南中医药大学第一附属医院心血管内科, 郑州 450099)

中图分类号 R965;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)12-1542-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.12.22



摘要 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是常见的心脏病理过程,是代谢变化、线粒体功能障碍等多种机制共同作用的结果。线粒体质量控制(MQC)作为关键的调控机制,可能是防治MIRI的重要靶点。近年来,中药在改善MIRI领域表现出多靶点、多途径、低毒副作用的独特优势,已得到临床的普遍认可并得以应用。本文通过对近年来中药单体、有效部位、药对、复方及相关制剂等靶向MQC改善MIRI的相关研究进行系统整理、归纳后发现,中药单体及有效部位(五味子乙素、异甘草素、金盏花苷E、小檗碱、枸杞多糖等),中药药对、复方及相关制剂(附子-干姜、益心方、双参宁心胶囊、白金方、益气活血药方等)可通过激活MQC以减少氧化应激损伤、促进线粒体生物发生、维持线粒体分裂/融合稳态、调节线粒体自噬、恢复线粒体钙稳态等途径来减轻MIRI。

关键词 中药;心肌缺血再灌注损伤;线粒体质量控制

Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine in improving myocardial ischemia-reperfusion injury by mitochondrial quality control

ZHANG Gaojing^{1,2}, YUAN Zhiyu², LIU Xincan^{1,2}, SUN Tianfu^{1,2}, LAN Zhenzhen^{1,2}(1. Cardiac Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China; 2. Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China)

ABSTRACT Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is a common cardiac pathological process, resulting from the combined effects of multiple mechanisms involving metabolic changes and mitochondrial dysfunction. Mitochondrial quality control (MQC), as a key regulatory mechanism, may serve as an important target for the prevention and treatment of MIRI. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated unique advantages in the field of improving MIRI, with multiple targets, multiple pathways, and low toxic and side effects. It has gained widespread clinical recognition and application. Through systematically organizing and summarizing recent studies on the targeting of MQC by monomers, active fractions, herb pairs, compound formulas and related preparations of TCM to improve MIRI, this paper finds that monomers and active fractions of TCM (such as schisandrin B, isoliquiritigenin, calenduloside E, berberine, *Lycium barbarum* polysaccharides and so on) as well as TCM herb pairs, compound formulas, and related preparations (couplet medicinals of Fuzi-Ganjiang, Yixin formula, Shuangshen ningxin capsule, Baijin formula, Yiqi huoxue decoction and so on), can alleviate MIRI by activating MQC to reduce oxidative stress-induced damage, promote mitochondrial biogenesis, maintain mitochondrial fission/fusion homeostasis, regulate mitochondrial autophagy, and restore mitochondrial calcium homeostasis.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; myocardial ischemia-reperfusion injury; mitochondrial quality control

近年来,随着疾病谱的不断改变,缺血性心脏病已成为日益严峻的健康挑战,其标准治疗手段在于迅速恢复缺血心肌的血流灌注,以预防心肌细胞遭受致命性损伤。虽然再灌注是当前缩小心肌梗死面积并降低患者死亡率的重要临床策略,但该策略可能会进一步导致心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion in-

jury, MIRI),进而影响患者预后^[1]。MIRI是常见的心脏病理过程,是一系列复杂机制共同作用的结果,这些机制包括代谢变化、线粒体功能障碍、炎症加重、自噬失调和氧自由基过度产生等^[2]。目前,西医尚缺乏治疗MIRI的特效药物和方法,故缺血性心脏病患者因MIRI死亡的概率仍然较高^[3]。随着中医药研究的不断深入,其在改善MIRI领域表现出多靶点、多途径、低毒副作用的独特优势,已得到临床的普遍认可并得以应用。

心肌细胞作为高耗能细胞,其收缩功能依赖线粒体持续产生的腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)。线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)作为线粒体能量代谢和细胞稳态的关键调控机制,可通过

[△]基金项目 河南省中医药科学研究专项课题(No.2023ZXZX1156, No.2023ZY1001)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治心血管疾病。
E-mail: zhanggaojing214@163.com

通信作者 主任医师,博士生导师。研究方向:循证医学、心脏病学。
E-mail: liuxincan103@163.com

协调氧化应激、生物发生、分裂/融合、自噬及细胞内钙稳态等途径来维持线粒体结构及功能的完整性；同时，MQC可通过双重调控机制来发挥对细胞的保护作用，即其既能快速清除受损线粒体、防止异常物质蓄积，又能通过动态重构线粒体网络来维持细胞器功能。这种协同作用可有效增强心肌细胞的抗损伤能力，降低细胞在缺血再灌注过程中的易损性^[4]。由此可见，MQC可能是防治MIRI的重要靶点。

MIRI在中医体系中并无直接对应的病症名称，但依据其胸闷、心慌等临床症状，可归入“胸痹”“心悸”等疾病范畴。中医理论认为，MIRI的基本病机特征为本虚标实，主要表现为气虚、血瘀及痰浊，宜以益气、活血、祛痰作为治疗之法。近几年，中药改善MIRI相关研究取得了较大进展。为此，本文对中药有效部位及单体、药对、复方及相关制剂通过MQC改善MIRI的相关研究进行系统整理与归纳，旨在为深入阐明中药改善MIRI的具体机制提供参考。

1 中药调控线粒体氧化应激改善MIRI

线粒体氧化应激是指线粒体氧化-还原稳态失衡，导致活性氧(reactive oxygen, ROS)过量产生，进而引发细胞内的氧化应激反应。研究指出，线粒体可经由氧化磷酸化这一生物化学途径有效产出ATP，从而为细胞供能；然而，一旦ROS产生过多或抗氧化系统功能受损，就可能诱发线粒体氧化应激，从而引起细胞功能异常、损伤和凋亡^[5]。研究表明，MIRI后由线粒体产生的大量ROS所导致的线粒体结构改变和功能障碍，被认为是缺血再灌注诱导心肌损伤的关键驱动因素^[6]。因此，从MQC角度出发，通过干预线粒体氧化应激来恢复线粒体功能，可能是中药改善MIRI的有效途径之一。

五味子乙素可有效改善缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)诱导大鼠心肌细胞H9c2的氧化应激状态，并以此改善MIRI所导致的心肌细胞损伤^[7]。枸杞多糖^[8]、黄芪甲苷^[9]在改善MIRI状态下心肌细胞线粒体所受氧化应激损伤方面同样表现出了积极的效果。此外，有研究表明，与缺血再灌注组相比，川芎嗪组大鼠心肌组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平和ATP含量均显著升高，乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平均显著降低($P < 0.05$)，提示该成分可通过抗氧化、维持线粒体能量代谢等途径来发挥抗MIRI的作用^[10]。

四逆汤源自张仲景所著的《伤寒杂病论》，具有回阳救逆、温中散寒之功，其核心药对附子-干姜可通过改善氧化应激水平来减轻H/R诱导的心肌细胞损伤^[11]。稳心丹用于MIRI的临床效果确切，相关基础研究证实，该药可抑制ROS的过度产生、提高心肌抗氧化能力，还可减少心肌细胞线粒体依赖性凋亡，并可靶向调节线粒体氧化应激，经多种途径协同发挥抗MIRI的作用^[12]。研究指

出，与MIRI模型组相比，生脉注射液大鼠心肌组织中SOD活性显著增强，MDA含量显著降低($P < 0.05$)，表明该药可通过抑制MIRI致氧化应激来发挥心肌保护作用^[13]。

基于上述研究可见，中药有效部位及单体(五味子乙素、枸杞多糖、黄芪甲苷等)和中药药对、复方及相关制剂(附子-干姜、稳心丹、生脉注射液)可通过抑制促氧化因子表达、提高抗氧化因子水平，保护心肌细胞免受氧化应激和线粒体损伤，从而发挥抗MIRI作用(表1)。

表1 中药调控线粒体氧化应激改善MIRI的机制研究

干预措施	具体成分	研究模型	观察指标变化
中药有效部位及单体	五味子乙素 ^[7]	细胞模型(H/R诱导的H9c2细胞)	SOD↑, MDA↓, GSH-Px↑, ATP↑
	枸杞多糖 ^[8]	动物模型(MIRI大鼠)	SOD↑, LDH↓, ROS↓
	黄芪甲苷 ^[9]	动物模型(MIRI大鼠)	SOD↑, ROS↓, LDH↓, PI3K/Akt/GSK3β↑, ATP↑
中药药对、复方及相关制剂	川芎嗪 ^[10]	动物模型(MIRI大鼠)	SOD↑, MDA↓, LDH↓, ATP↑
	附子-干姜 ^[11]	细胞模型(H/R诱导的H9c2细胞), 动物模型(MIRI大鼠)	SOD↑, MDA↓, LDH↓, GSH-Px↑, PI3K/Akt/GSK3β↑
	稳心丹 ^[12]	动物模型(MIRI大鼠)	ROS↓, SOD↑, MDA↓
	生脉注射液 ^[13]	动物模型(MIRI大鼠)	SOD↑, MDA↓

GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶; Akt: 蛋白激酶B; GSK3β: 糖原合成激酶3β; ↑: 上调; ↓: 下调。

2 中药调控线粒体生物发生改善MIRI

线粒体生物发生是一个高度复杂的生物过程，是用新的和健康的线粒体替换旧的和受损的线粒体以维持线粒体数量的再生程序^[14]。研究指出，线粒体生物发生受多个因素影响，其中过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α, PGC-1α)/核呼吸因子(nuclear respiratory factors, NRFs)/线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)信号通路是截至目前所发现的最为重要的调控途径^[15]。异甘草素可改善小鼠MIRI后的心肌舒缩功能，以确保其能在短时间内恢复心脏功能，上述抗MIRI作用可能与通过PGC-1α/NRFs/TFAM信号通路激活线粒体生物合成有关^[16]。同时，在MIRI细胞/动物模型中，丁香酚^[17]、益心方^[18]、温心方^[19]均能显著上调PGC-1α的表达，并明显增强线粒体的再生能力，从而发挥抗MIRI的作用。

基于上述研究可见，中药单体(异甘草素、丁香酚)及复方(益心方、温心方)均可通过促进线粒体的生物发生、上调PGC-1α/NRFs/TFAM信号通路相关因子的表达来促进受损线粒体的替换，从而维持心肌能量的代谢平衡，最终改善MIRI所致心肌损伤(表2)。

表2 中药调节线粒体生物发生改善MIRI的机制研究

干预措施	具体成分	研究模型	观察指标变化
中药单体	异甘草素 ^[16]	动物模型(MIRI小鼠)	AMPK↑, ATP↑
	丁香酚 ^[17]	细胞模型(MIRI原代心肌细胞), 动物模型(MIRI大鼠)	PGC-1α↑, AMPK↑
中药复方	益心方 ^[18]	动物模型(MIRI大鼠)	PGC-1α↑
	温心方 ^[19]	动物模型(MIRI大鼠)	PGC-1α↑, ATP↑, TFAM↑

AMPK: 腺苷一磷酸活化的蛋白激酶; ↑: 上调; ↓: 下调。

3 中药调控线粒体动力学(分裂/融合)改善 MIRI

线粒体并非静止不动,而是处于持续分裂/融合的动态过程中,这一分裂/融合过程是线粒体动力学的核心环节。通过分裂和融合,线粒体能够及时调节其大小、密度、数量、形态、结构、分布及定位,从而响应心肌细胞代谢状态的变化^[20]。线粒体分裂与融合失衡及其功能失调是 MIRI 的关键发病机制。研究表明,金盏花昔 E 可显著上调 MIRI 大鼠心肌细胞中线粒体融合蛋白 1(mitofusin 1, MFN1)、MFN2、视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1, OPA1)的表达,下调动力相关蛋白 1(dynammin-related protein 1, Drp1)、线粒体分裂蛋白 1(mitochondrial fission protein 1, Fis1)的表达,从而确保线粒体动力学的稳态,有效缓解 MIRI^[21]。牡荆素是从山楂叶中提取出的黄酮类化合物,能够逆转线粒体动力学失衡,减轻 MIRI 诱导的线粒体功能障碍^[22]。天麻素^[23]、罗汉果昔 V^[24]也可靶向调控线粒体动力学,维持 MIRI 心肌线粒体结构和功能的稳定,从而发挥对受损心肌的保护作用。

益气活血药双参宁心胶囊是由中国中医科学院西苑医院自主研发的创新中药,由加味生脉散(人参、丹参、延胡索、麦冬、五味子)加减而成,可用于“心痛”“真心痛”等症的治疗。基础研究表明,双参宁心胶囊能显著降低 MIRI 大鼠心脏组织中 Drp1、Fis1 的表达,上调 MFN1、MFN2、OPA1 的表达,恢复线粒体结构及功能,从而减轻 MIRI^[25]。此外,通脉方^[26]、血府逐瘀汤^[27]、暖心康^[28]等多个应用于心血管疾病的经典方剂均被证实可通过调控 MFN2 的表达来平衡线粒体动力学,从而抑制心肌细胞凋亡,缓解 MIRI。

基于上述研究可见,中药单体(金盏花昔 E、牡荆素、天麻素等)、中药复方及相关制剂(双参宁心胶囊、通脉方、血府逐瘀汤等)可通过调节线粒体融合及分裂蛋白的表达来恢复线粒体分裂/融合的稳态,从而保护线粒体结构及功能,发挥抗 MIRI 作用(表 3)。

表 3 中药调控线粒体动力学改善 MIRI 的机制研究

干预措施	具体成分	研究模型	观察指标变化
中药单体	金盏花昔 E ^[21]	动物模型(MIRI 大鼠)	Drp1 ↓、MFN1 ↑、MFN2 ↑、OPA1 ↑、Fis1 ↓
	牡荆素 ^[22]	动物模型(MIRI 大鼠),细胞模型(H/R 诱导的 H9c2 细胞)	Drp1 ↓、MFN2 ↑
	天麻素 ^[23]	细胞模型(OGD/R 诱导的 H9c2 细胞)	MFN2 ↑、OPA1 ↑、Fis1 ↓
	罗汉果昔 V ^[24]	动物模型(MIRI 大鼠),细胞模型(OGD/R 诱导的 H9c2 细胞)	Drp1 ↓、MFN1 ↑、MFN2 ↑
中药复方及相关制剂	双参宁心胶囊 ^[25]	动物模型(MIRI 大鼠)	Drp1 ↓、MFN1 ↑、MFN2 ↑、OPA1 ↑、Fis1 ↓
	通脉方 ^[26]	动物模型(MIRI 大鼠),细胞模型(H/R 诱导的原代心肌细胞)	Drp1 ↓、MFN2 ↑
	血府逐瘀汤 ^[27]	动物模型(MIRI 大鼠)	MFN1 ↑、MFN2 ↓
	暖心康 ^[28]	动物模型(MIRI 小鼠),细胞模型(H/R 诱导的 H9c2 细胞)	Drp1 ↓、MFN1 ↑、Fis1 ↓、MFN2 ↑

OGD/R:氧糖剥夺/复糖复氧;↑:上调;↓:下调。

4 中药调控线粒体自噬改善 MIRI

线粒体自噬是自噬的一种特殊形式,可通过将受损线粒体分离包裹后与溶酶体融合来实现受损线粒体的

水解、降解^[29]。作为 MQC 的关键机制,线粒体自噬在 MIRI 发生发展过程中具有双向调控作用:适度的线粒体自噬可维持 MQC 稳态,而过度激活或自噬异常则可加剧线粒体损伤^[30]。研究表明,不同中药成分可通过动态调节自噬活性,靶向不同病理环节以缓解 MIRI:(1)促进线粒体适度自噬,清除损伤线粒体;(2)抑制过度或异常线粒体自噬,维持能量平衡。小檗碱是从黄连、黄柏等中药材中提取的生物碱类活性成分。孙建利等^[31]发现,小檗碱可通过激活 PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/泛素蛋白连接酶 Parkin 信号通路来促进线粒体自噬、减少异常自噬,从而缓解 MIRI。益气活血中药组分由西洋参茎叶总皂昔和三七总皂昔组成,可通过适当激活线粒体自噬水平来改善 MIRI 大鼠的心功能,从而减轻 MIRI 后心肌损伤^[32]。丹酚酸 B^[33]、黄芪甲昔及人参皂昔 Rg₁^[34]可显著减轻 MIRI,其机制可能与抑制 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体过度自噬相关。

“二仙”取自二仙汤中仙茅、淫羊藿两味中药,有温补脾肾、填精养血之效。张惠^[35]研究发现,二仙(仙茅-淫羊藿)可抑制 MIRI 大鼠心肌组织中微管相关蛋白 1 轻链 3 II (microtubule-associated protein 1 light chain 3 II, LC3 II)与 LC3 I 比值(LC3 II/LC3 I)的上升,并降低 PINK1、Parkin 的表达水平,通过抑制线粒体过度自噬来减轻大鼠 MIRI。中药复方白金方由乌腺金丝桃、瓜蒌及薤白配伍而成,可通过激活 PINK1/Parkin 信号通路适度上调线粒体自噬水平,从而发挥对 MIRI 大鼠受损心肌的保护作用^[36]。此外,相关研究结果表明,经柴胡三参胶囊预处理后, MIRI 大鼠心肌组织内线粒体膜电位及自噬小体数量也随之升高,说明柴胡三参胶囊可进一步促进 MIRI 后线粒体自噬发生,从而发挥心肌保护作用^[37]。在 MIRI 病理状态下,模型大鼠自噬相关蛋白呈异常表达模式,而通心络胶囊可显著上调 PINK1、Parkin 蛋白的表达,并可通过激活 Parkin 介导的线粒体自噬来改善大鼠的 MIRI^[38]。

基于上述研究可见,中药单体、有效部分(小檗碱、益气活血中药组分、丹酚酸 B、黄芪甲昔、人参皂昔 Rg₁)和中药药对、复方及相关制剂[二仙(仙茅-淫羊藿)、白金方、柴胡三参胶囊等]可通过动态平衡、适度调控线粒体自噬水平,进而维护心肌线粒体结构及功能的稳态,从而发挥对 MIRI 的保护效应(表 4)。

表 4 中药调控线粒体自噬改善 MIRI 的机制研究

干预措施	具体成分	研究模型	观察指标变化
中药有效部位及单体	小檗碱 ^[31]	动物模型(MIRI 大鼠)	PINK1 ↑、Parkin ↑、LC3 II ↑、p62 ↑
	益气活血中药组分 ^[32]	动物模型(MIRI 大鼠)	LC3 II/LC3 I ↑
	丹酚酸 B ^[33]	细胞模型(OGD/R 诱导的 H9c2 细胞)	LC3 II/LC3 I ↓
中药药对、复方及相关制剂	黄芪甲昔、人参皂昔 Rg ₁ ^[34]	动物模型(MIRI 大鼠)	PINK1 ↓、Parkin ↓
	二仙(仙茅-淫羊藿) ^[35]	动物模型(MIRI 大鼠)	LC3 II/LC3 I ↓、PINK1 ↓、Parkin ↓
	白金方 ^[36]	动物模型(MIRI 大鼠)	PINK1 ↑、Parkin ↑
	柴胡三参胶囊 ^[37]	动物模型(MIRI 大鼠)	LC3 II/LC3 I ↑
	通心络胶囊 ^[38]	动物模型(MIRI 大鼠)	PINK1 ↑、Parkin ↑、p62 ↑、LC3 II/LC3 I ↑

↑:上调;↓:下调。

5 中药调控细胞内钙稳态改善MIRI

线粒体钙稳态是指线粒体内钙离子(Ca^{2+})浓度处于动态平衡的状态。在再灌注过程中,细胞及线粒体内 Ca^{2+} 浓度的异常升高会导致细胞过度收缩、线粒体衰竭等一系列功能紊乱现象的发生^[39],故维持钙稳态对于抗MIRI作用的发挥至关重要。研究表明,枸杞多糖可减轻H/R诱导的心肌细胞损伤,抑制LDH的释放,同时上调钠钾ATP酶($\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶)和钙泵(亦称为 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 酶)活性,从而恢复心肌细胞线粒体功能^[40]。此外,当归多糖能有效升高 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 酶的表达水平,并可通过调节线粒体内 Ca^{2+} 的稳态来发挥抗MIRI的作用^[41]。小红参在云南民间被用于治疗胸痹心痛、心悸、高血压等症,应用历史悠久。张光云等^[42]研究表明,小红参对MIRI大鼠具有明显的保护作用,其机制与改善心肌细胞能量代谢和线粒体膜电位相关。

在MIRI大鼠实验中,乌腺金丝桃与当归配伍可提高相关ATP酶的活性,从而稳定大鼠的心肌细胞膜、减少 Ca^{2+} 的堆积,提示其可通过减轻钙超载来发挥对心肌细胞的保护作用^[43]。益气活血药方可有效促进MIRI大鼠受损心肌组织和线粒体结构的恢复,改善心肌功能,上述作用可能与上调心肌组织中 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性及 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 酶的表达有关^[44]。

基于上述研究可见,中药及其有效部位(枸杞多糖、当归多糖、小红参)、药对及复方(乌腺金丝桃-当归、益气活血药方)可靶向作用于MQC,通过减轻缺血再灌注后心肌线粒体的钙过载、维持细胞内的钙稳态来发挥抗MIRI的作用(表5)。

表5 中药调控线粒体钙稳态改善MIRI的机制研究

干预措施	具体成分	研究模型	观察指标变化
中药及其有效部位	枸杞多糖 ^[40]	细胞模型(H/R诱导的H9c2细胞)、动物模型(MIRI大鼠)	$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶 \uparrow 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 酶 \uparrow
	当归多糖 ^[41]	细胞模型(H/R诱导的H9c2细胞)	$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶 \uparrow 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 酶 \uparrow
	小红参 ^[42]	动物模型(MIRI大鼠)	$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶 \uparrow 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 酶 \uparrow
中药复方及药对	乌腺金丝桃-当归 ^[43]	动物模型(MIRI大鼠)	$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶 \uparrow 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶 \uparrow
	益气活血药方 ^[44]	动物模型(MIRI大鼠)	$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶 \uparrow 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 酶 \uparrow

$\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶:钙镁ATP酶; \uparrow :上调; \downarrow :下调。

6 结语与展望

MQC可能是防治MIRI的重要靶点。本研究以MQC为切入点,系统梳理了中药干预MIRI的机制研究进展,发现中药有效部位及单体(五味子乙素、异甘草素、金盏花苷E、小檗碱、枸杞多糖等),中药药对、复方及相关制剂(附子-干姜、益心方、双参宁心胶囊、白金方、益气活血药方等)可通过激活MQC以减少氧化应激损伤、促进线粒体生物发生、维持线粒体分裂/融合稳态、调节线粒体自噬、恢复线粒体钙稳态等途径来减轻MIRI。

虽然多数研究证实中药可通过干预MQC来改善MIRI,并已取得诸多成果,但仍存在如下不足之处:(1)已发表研究多为细胞和动物实验,缺乏严谨规范的临床

试验;(2)现有实验研究大多集中在单一信号通路/调节因子,且检测指标有限;(3)当前研究主要关注中药靶向调节MQC干预MIRI,而针灸、刮痧和拔罐等中医外治法则相对缺乏。未来,研究者仍需通过更深入的基础实验和多中心临床研究来积累医学证据,为中药干预MIRI提供科学依据,为MIRI的治疗提供更多可能。

参考文献

- [1] 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.
- [2] LIU Y, LI L, WANG Z, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury; molecular mechanisms and prevention [J]. *Microvasc Res*, 2023, 149: 104565.
- [3] ZHU R, HOU M, ZHOU Y, et al. Spherical α -helical polypeptide-mediated E2F1 silencing against myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) [J]. *Biomater Sci*, 2022;10(21):6258-6266.
- [4] ZHOU H, DAI Z, LI J L, et al. TMBIM6 prevents VDAC1 multimerization and improves mitochondrial quality control to reduce sepsis-related myocardial injury [J]. *Metabolism*, 2023, 140: 155383.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 武卫党,张丹凤,郭纪文,等.五味子乙素对心肌缺血再灌注心肌细胞及线粒体损伤的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(12):1875-1879.
- [8] LIU J J, ZHAO G X, HE L L, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides inhibit ischemia/reperfusion-induced myocardial injury via the Nrf2 antioxidant pathway[J]. *Toxicol Rep*, 2021, 8: 657-667.
- [9] CHEN L, CHEN X Y, WANG Q L, et al. Astragaloside IV derivative (LS-102) alleviated myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting Drp1^{Ser616} phosphorylation-mediated mitochondrial fission[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1083.
- [10] 朱可夫,吴少泽,姜江杰,等.川芎嗪预处理对缺血再灌注心肌线粒体功能的保护作用研究[J]. *心脑血管病防治*, 2022, 22(1): 34-38.
- [11] 吴媛媛. 附子干姜通过调控线粒体凋亡途径减轻心肌缺血/再灌注损伤机制研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2020.
- [12] 王秀珍,邹伟,李冀,等.基于氧化应激探讨稳心丹对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌保护作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12): 7318-7323.
- [13] 张婷,马喆,赵久丽,等.生脉注射液对心肌缺血再灌注

- 损伤大鼠线粒体融合素2的影响及保护作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(11):1959-1964.
- [14] POPOV L D. Mitochondrial biogenesis: an update[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9):4892-4899.
- [15] BATTEY E, FURRER R, ROSS J, et al. PGC-1 α regulates myonuclear accretion after moderate endurance training[J]. J Cell Physiol, 2022:237(1):696-705.
- [16] 刘敬. 异甘草素对小鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用研究[D]. 烟台:烟台大学, 2018.
- [17] 韩祺祺. 丁香酚通过 AMPK/PGC-1 α 信号通路改善心肌缺血再灌注损伤的机制研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2022.
- [18] 牟婷. 基于 SIRT1/PGC-1 α 途径研究益心方对心肌缺血再灌注损伤后心肌能量代谢的作用机制[D]. 上海:上海中医药大学, 2020.
- [19] 刘莹, 王兆博, 申力, 等. 温心方对心肌缺血再灌注损伤大鼠线粒体能量代谢的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17):52-59.
- [20] CHAN D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15:235-259.
- [21] WANG M, WANG R Y, ZHOU J H, et al. Calenduloside E ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury through regulation of AMPK and mitochondrial OPA1[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:2415269.
- [22] 薛威. 牡荆素通过 Epac1-Rap1 信号通路调节线粒体功能障碍减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤[D]. 合肥:安徽医科大学, 2020.
- [23] 程巧巧. 天麻素保护心肌细胞对抗缺血再灌注损伤的作用及其机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2020.
- [24] 李慧. 罗汉果苷 V 通过上调 Sirt1 调控线粒体质量控制减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2023.
- [25] 辛高杰, 陈原原, 刘子馨, 等. 双参宁心胶囊调控线粒体分裂、融合减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(7):87-94.
- [26] 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.
- [27] 杨漾, 李蕾, 苏畅, 等. 基于线粒体融合探讨血府逐瘀汤抗心肌缺血损伤的作用及机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7):1564-1568.
- [28] 董鑫, 陈梓欣, 江佳林, 等. 基于线粒体动力学探讨暖心康改善心力衰竭小鼠心功能的作用及机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6):3538-3542.
- [29] WANG S L, LONG H J, HOU L J, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):304.
- [30] ZHANG D Q, ZHENG N, FU X L, et al. DL-3-n-butylphthalide attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by suppressing oxidative stress and regulating cardiac mitophagy via the PINK1/Parkin pathway in rats[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(5):1651-1662.
- [31] 孙建利, 赵庆伟, 李朋朋, 等. 小檗碱对心肌缺血再灌注损伤大鼠线粒体自噬及对 PINK1/Parkin 通路的影响[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(4):637-644.
- [32] 陈聪. 益气活血中药组分调节 HIF-1 α /BNIP3 介导线粒体自噬通路防治心肌 I/R 损伤的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2022.
- [33] 辛高杰, 付建华, 韩笑, 等. 丹酚酸 B 调控 NIX 介导的线粒体自噬保护 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12):2960-2965.
- [34] 张东伟, 赵宏月, 李全生, 等. 黄芪甲苷及人参皂苷 R_g 对高脂大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌线粒体自噬的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3):60-64.
- [35] 张惠. “二仙”通过抑制线粒体自噬减轻心肌缺血再灌注损伤的研究[D]. 延安:延安大学, 2023.
- [36] 孙宏, 刘凯, 蔡国锋, 等. 基于线粒体自噬探讨白金方对 MIRI 大鼠的心肌保护作用及机制[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3):539-542.
- [37] 曹蛟, 刘建和, 张杼惠, 等. 柴胡三参胶囊调控 HIF-1 α /BNIP3/NIX 介导的线粒体自噬通路减轻心肌缺血再灌注损伤作用的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(3):993-1001.
- [38] YANG H X, WANG P, WANG N N, et al. Tongxinluo ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury mainly via activating parkin-mediated mitophagy and downregulating ubiquitin-proteasome system[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(7):542-550.
- [39] MATUZ-MARES D, GONZÁLEZ-ANDRADE M, ARAIZA-VILLANUEVA M G, et al. Mitochondrial calcium: effects of its imbalance in disease[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(5):801.
- [40] WU H L, LIU Y J, HAO Y, et al. Lycium barbarum polysaccharide protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury via activation of SIRT3/CypD signaling[J]. Ann Transl Med, 2023, 11(2):72.
- [41] 霍礼超, 李梦丽, 乔成栋. 当归多糖对缺氧-复氧损伤导致的 H9c2 心肌细胞能量代谢障碍的保护作用[J]. 河北医学, 2019, 25(3):568-572.
- [42] 张光云, 童英, 王礴, 等. 小红参对心肌缺血/再灌注损伤 NO、氧化应激及线粒体能量代谢的影响[J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(6):9-13.
- [43] 李冀, 车思桦, 高彦宇, 等. 乌腺金丝桃与当归配伍对 MIRI 大鼠保护作用的相关机制研究[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(4):18-21.
- [44] 黄小楼, 平兰芝, 谭晓波, 等. 益气活血药方对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠氧化应激及线粒体能量代谢的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(4):597-602.

(收稿日期:2024-12-19 修回日期:2025-05-23)

(编辑:邹丽娟)