

· 新进展 ·

苷类中药单体减轻心肌缺血再灌注损伤机制的研究进展

张曾宇¹, 陈嘉敏², 卢圣花³, 胡雅琪³, 刘建和⁴扫描二维码
查看更多

【摘要】 急性心肌梗死(AMI)是冠状动脉急性、持续缺血缺氧导致的心肌细胞坏死,是最严重的冠心病类型。目前,再灌注治疗是AMI的主要治疗方案,但缺血心肌恢复血流灌注可能引起心肌缺血再灌注损伤(MIRI),进而影响患者的预后。因此,如何预防MIRI已成为AMI患者再灌注治疗过程中亟须解决的问题。中医药因多靶点、多通路、不良反应少、性价比高等优势而获得国内外学者的关注。研究表明,中医药中的苷类有效成分可通过调控多条信号通路而发挥抗心肌细胞凋亡、抗炎、抗氧化应激等作用,进而保护心肌细胞,减轻MIRI。基于此,本文从信号通路角度探讨了苷类中药单体减轻MIRI的机制,旨在为临床上采用苷类中药单体治疗MIRI提供理论支持。

【关键词】 心肌再灌注损伤; 中药; 苷类; 信号通路; 综述

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.202

Research Progress on the Mechanism of Glycosides Chinese Medicine Monomer for Reducing Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury ZHANG Zengyu¹, CHEN Jiamin², LU Shenghua³, HU Yaqi³, LIU Jianhe⁴

1.School of Traditional Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2.College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3.Graduate School of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

4.The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Branch of National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Changsha 410021, China

Corresponding author: LIU Jianhe, E-mail: ljhtcm1@163.com

【Abstract】 Acute myocardial infarction (AMI) is myocardial cell necrosis caused by acute and continuous ischemia and hypoxia of coronary artery, which is the most serious type of coronary heart disease. At present, reperfusion therapy is the main treatment for AMI, but the recovery of blood perfusion in ischemic myocardium may cause myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI), which in turn affects the prognosis of patients. Therefore, how to prevent MIRI has become an urgent problem to be solved in the process of reperfusion therapy for AMI patients. Traditional Chinese medicine has attracted the attention of scholars at home and abroad with the advantages of multi-target, multi-channel, less adverse reactions and high cost performance. Studies have shown that the effective components of glycosides in traditional Chinese medicine can exert anti-myocardial cell apoptosis, anti-inflammatory, anti-oxidative stress and other effects by regulating multiple signaling pathways, thereby protecting myocardial cells and reducing MIRI. Based on this, this paper discusses the mechanism of glycosides Chinese medicine monomer for reducing MIRI from the perspective of signaling pathway, aiming to provide theoretical support for the clinical use of glycosides Chinese medicine monomer in the treatment of MIRI.

【Key words】 Myocardial reperfusion injury; Traditional Chinese drugs; Glycosides; Signaling pathway; Review

基金项目: 湖南省中医药管理局科研计划重点项目(2021011); 国家级大学生创新创业训练计划项目(S202110541045)

作者单位: 1.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学中医学院 2.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学中西医结合学院 3.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学研究生院 4.410021湖南省长沙市, 湖南中医药大学第一附属医院, 国家中医心血管病临床医学研究中心分中心

通信作者: 刘建和, E-mail: ljhtcm1@163.com

近年来随着我国疾病谱不断改变, 心血管疾病已成为首要死亡原因, 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 作为心血管疾病的主要类型, 其发病率不断升高^[1]。目前, 再灌注治疗是AMI的主要治疗方案, 但缺血心肌恢复血流灌注后可能引起心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI), 进而影响患者预后^[2]。研究表明, MIRI的原因较为复杂, 涉及细胞凋亡、炎症反应、氧化应激等多种病理生理学过程及AMP依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、Janus激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导与转录激活子 (signal transducer and activator of transcription, STAT)、核转录因子红细胞系2相关因子2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE)/血红素加氧酶1 (heme oxygenase 1, HO-1)、磷脂酰肌醇-3激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶 (protein-serine-threonine kinase, Akt) 等多条信号通路^[3-6]。目前, 西药治疗MIRI的效果不太理想。中药因具有多靶点、多途径、不良反应小等优势而受到临床的广泛关注。研究表明, 含有苷类有效成分的中药具有抗心肌细胞凋亡、抗心肌细胞氧化应激、抗炎反应等作用, 可直接或间接地发挥抗MIRI效果^[7-9]。本文从信号通路角度探讨了苷类中药单体减轻MIRI的机制, 旨在为临床上采用苷类中药单体治疗MIRI提供理论支持。

1 AMPK信号通路

1.1 AMPK信号通路及其与MIRI的关系 AMPK是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 也是调控生物能量代谢的关键因素, 其一般由较低的细胞能量状态激活, 激活后的AMPK可被催化生成ATP并抑制ATP消耗, 从而保持细胞能量的相对平衡。此外, AMPK还可以监控线粒体功能和细胞能量状态, 同时通过增加细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 而提高依赖NAD⁺的沉默信息调节因子1 (silent information regulator 1, SIRT1) 的活性, 进而发挥生物学作用。研究发现, AMPK和SIRT1可调节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 gamma coactivator-1 α , PGC-1 α) 活性并上调其表达, 进而抑制氧化应激; 此外, AMPK信号通路在线粒体生物合成、能量代谢过程中具有至关重要的调节作用^[10-12], 其是多种人类疾病的潜在靶点^[13-14]。在心血管系统中, 激活AMPK可通过减少心肌细胞凋亡、抑制炎症反应和细胞自噬、减轻氧化应激、改善缺血后心肌恢复等多个途径而对MIRI发挥保护作用^[15-16]。因此, AMPK信号通路可能是抗MIRI的重要途径。

1.2 通过AMPK信号通路减轻MIRI的苷类中药单体

1.2.1 田蓯苷 香青兰属于维吾尔药, 田蓯苷是香青兰总黄酮中的主要有效成分。郭新红等^[17]通过结扎大鼠冠状动脉左前降支制备MIRI模型, 结果显示, 田蓯苷可明显提高MIRI模型大鼠超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶活性, 减少其心肌酶的释放, 且呈现出一定的剂量-效应关系。LI等^[18]研究证实, 田蓯苷能有效提

高大鼠AMPK、SIRT1、PGC-1 α 的mRNA和磷酸化AMPK、SIRT1、PGC-1 α 、核呼吸因子1 (nuclear respiratory factor-1, NRF-1)、线粒体转录因子A、叉头转录因子O1 (forkhead box O1, FOXO1) 蛋白及ATP、NAD⁺水平, 降低二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)、一磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 水平及AMP/ATP比值, 增强SOD活性, 从而减轻心肌梗死严重程度。

上述研究表明, AMPK信号通路可能是田蓯苷减轻MIRI的关键途径。

1.2.2 栀子苷 栀子苷是栀子中的重要有效成分, 具有抗炎、保护心血管系统等作用^[19]。LI等^[20]研究显示, AMPK信号通路是栀子苷介导NLRP3炎性小体在MIRI期间发挥心脏保护作用的关键信号通路, 研究者通过结扎大鼠冠状动脉左前降支制备MIRI模型, 结果显示, 栀子苷通过降低NLRP3炎性小体活性、抑制caspase-1和白介素 (interleukin, IL)-1 β 的激活、促进磷酸化AMPK表达而达到抑制炎症反应并增加心肌细胞活力的效果, 从而减轻MIRI, 提示激活AMPK信号通路是减轻MIRI的关键机制。蔡智慧等^[21]通过结扎大鼠冠状动脉左前降支制备MIRI模型, 并给予栀子苷治疗, 结果显示, 栀子苷可有效降低MIRI模型大鼠凋亡蛋白p53、Bax水平, 抑制心肌细胞凋亡, 抵抗心肌再灌注损伤; 此外, 栀子苷还可以有效抑制MIRI引起的ROS水平升高, 从而缓解氧化应激, 进而发挥心肌细胞保护作用。

综上, AMPK信号通路是栀子苷减轻MIRI的重要途径。

1.2.3 其他 研究表明, 金盏花苷E、红景天苷等多种苷类中药单体也可以通过激活AMPK信号通路而减轻MIRI^[22-23]。

2 JAK/STAT信号通路

2.1 JAK/STAT信号通路及其与MIRI的关系 JAK是一种非受体型蛋白质酪氨酸激酶, 其家族成员包括JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2 (tyrosine kinase 2, Tyk2)^[24], 其中JAK1、JAK2、Tyk2在结构上基本均有7个高度保守的Janus激酶同源结构域, 其中Janus激酶同源1结构域具有激活自身磷酸化所需的基因序列, 能够调节激酶活性且为STAT提供结合位点, 而STAT是通路的下游调节蛋白, 也是保护心脏的关键蛋白^[25]。JAK/STAT信号通路是由相应质膜受体相互结合后初始激活的, 之后结合受体进行二聚化并与细胞质膜内的JAK相连接, 进而激活其生物活性; JAK相互靠近产生的转磷酸化糖蛋白130受体与STAT蛋白结合并使STAT蛋白发生磷酸化; 最后, JAK与STAT蛋白两两结合形成同二聚体或异二聚体后进入细胞核, 并与相应位点结合, 从而调节下游基因转录活性, 进而调控多项细胞生命活动^[23-27]。

研究表明, JAK/STAT信号通路可参与心肌细胞的炎症反应、细胞凋亡等各项生命活动, 其在心血管疾病的发生过程中发挥着关键作用^[28]。苏燕胜等^[29]研究发现, JAK2-STAT3信号通路被激活后会抑制促炎因子IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的表达并促进抗炎因子IL-10的表达, 从而抑制心肌细胞炎症反应、减轻MIRI。KALOGIERIS等^[30]研究指出, 线粒体中的ROS水平升高是

MIRI心肌细胞凋亡增加的关键。刘胜中等^[31]实验结果显示, JAK2-STAT3信号通路可以通过上调热激蛋白70 (heat shock protein 70, HSP-70) 的表达而增强SOD的活性, 导致氧自由基ROS的生成减少, 从而减轻氧化应激损伤及MIRI。此外, 还有研究显示, JAK2-STAT3信号通路可以通过上调抑凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达及下调caspase-3、Bcl-2蛋白相关X蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和Bcl-2蛋白拮抗剂 (Bcl-2 antagonist/killer, Bak) 的表达等多条途径而达到抑制心肌细胞凋亡的作用^[32-33]。

2.2 通过JAK/STAT信号通路减轻MIRI的苷类中药单体

2.2.1 圣草次苷 圣草次苷是柠檬果实的有效提取物, 具有减轻氧化应激损伤、降血脂等作用。血清心肌肌钙蛋白I (cardiac troponin I, cTnI)、肌红蛋白 (myoglobin, Mb)、磷酸肌酸激酶同工酶 (creatine kinase isoenzymes, CK-MB) 是衡量心肌细胞损伤程度的经典指标^[34]。李丽丽等^[35]使用圣草次苷对大鼠进行预处理, 结果显示, 与对照组相比, 圣草次苷中、高剂量组大鼠血清cTnI、Mb、CK-MB水平明显降低, 心功能指标、心肌细胞变性及炎症浸润情况明显改善, 促炎因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平及JAK2/STAT3信号通路磷酸化水平明显降低, 同时心肌损伤得到了较大程度的改善, 推测圣草次苷可以通过调节JAK/STAT信号通路而减轻MIRI。

2.2.2 黄芩苷 黄芩苷是从中药黄芩中提取的有效成分。BAI等^[36]研究表明, 黄芩苷可以通过促进一氧化氮释放而保护MIRI模型大鼠心脏微血管内皮细胞 (cardiac microvascular endothelial cells, CMECs)。XU等^[37]研究结果显示, 与对照组相比, 黄芩苷可改善缺血/再灌注损伤大鼠心脏功能, 下调心肌组织中JAK、STAT蛋白表达水平, 降低MIRI后caspase-3、磷酸化JAK、磷酸化STAT、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IL-1 β 水平, 增加Bcl-2/Bax比值, 说明黄芩苷能通过JAK/STAT信号通路抑制MIRI诱导的心肌细胞凋亡, 减弱心肌炎症反应, 进而达到保护心肌细胞的作用。

JAK/STAT信号通路是经典的抗MIRI途径, 随着对中药苷类有效成分的深入研究, 其或许成为中药苷类有效成分发挥心肌细胞保护作用的新靶点。

3 Nrf2/ARE/HO-1信号通路

3.1 Nrf2/ARE/HO-1信号通路及其与MIRI的关系 Nrf2/ARE/HO-1信号通路是重要的内源性抗氧化应激通路, 广泛分布于心血管系统^[38]。Nrf2是内源性抗氧化因子, 可调控心肌细胞凋亡、自噬等, 进而发挥抗心肌细胞损伤的作用; ARE是机体的一个抗氧化应激反应元件; HO-1是诱导型应激反应蛋白之一。机体的细胞在接触到多种氧化应激刺激时, Nrf2被激活并从Kelch样ECH关联蛋白1 (Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1) 中解离出来, 进而进入对应的细胞核中, 与肌腱纤维瘤蛋白 (muscle aponeurotic fibrosarcoma protein, Maf) 以异二聚体形式结合后再与ARE结合, 进而启动二相酶基因的转录, 参与调控谷胱甘肽、HO-1等一系列酶, 起到抵抗多种内/外源刺激产生的氧化应激损伤的作用^[39-41]。

KHANDERAO等^[42]研究表明, TNF- α 可以激活Nrf2, 提高谷胱甘肽浓度, 并通过Nrf2/ARE/HO-1信号通路介导心肌细胞保护作用。朱晓洁等^[43]利用钴原卟啉对大鼠进行预处理, 结果发现, 钴原卟啉通过诱导心肌细胞中具有抗氧化活性的应激诱导蛋白HO-1的过表达而对损伤心肌细胞发挥保护作用, 分析其机制与Nrf2信号通路相关。LI等^[44]研究发现, 过氧化氢诱导的心肌细胞损伤与Nrf2信号通路密切相关, 故推测Nrf2/ARE/HO-1信号通路是抗MIRI的重要途径之一。

3.2 通过Nrf2/ARE/HO-1信号通路减轻MIRI的苷类中药单体

3.2.1 汉黄芩苷 汉黄芩苷是从中药黄芩中提取的有效化合物, 其可以通过抑制MIRI后细胞凋亡、炎症反应而起到保护心肌细胞的作用。李冰冰等^[45]研究发现, 在汉黄芩苷的干预下, 缺血/再灌注损伤大鼠Nrf2、HO-1蛋白表达水平明显增加, 提示汉黄芩苷可能通过激活Nrf2而诱导其下游基因HO-1的表达, 进而提高心脏的抗氧化能力, 减轻心肌再灌注诱发的氧化应激损伤; 研究者采用HO-1活性抑制剂锌原卟啉IX抑制HO-1后发现, 汉黄芩苷组大鼠氧化应激水平增高, 心肌再灌注诱导的心肌损伤加重, 提示汉黄芩苷通过激活Nrf2信号通路而减轻MIRI。

3.2.2 红景天苷 中药红景天多见于高寒地区, 有较强的抗氧化作用, 红景天苷是其主要有效提取物。目前研究表明, 红景天苷不仅具有抗氧化作用, 在MIRI中也具有较好的调节作用^[46]。SOD为体内重要的抗氧化酶, 具有减少自由基的作用。王秋静等^[47]通过结扎大鼠冠状动脉左前降支的方法制备MIRI模型, 结果显示, 红景天苷可减少肌酸激酶 (creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate amino transferase, AST) 的释放及ROS的生成, 降低MDA水平, 增加血清SOD、一氧化氮合酶的活性和一氧化氮水平, 并在心肌组织中通过降低caspase-3活性而抑制心肌细胞凋亡, 从而减轻再灌注引起的心肌损伤; 进一步研究证实, MIRI模型大鼠心肌组织中磷酸化Nrf2水平降低, 进一步证实红景天苷可能通过激活Nrf2信号通路而保护MIRI模型大鼠的心肌组织。

3.2.3 橙皮苷 橙皮苷是柑橘属植物果实中的有效提取物, 目前研究表明, 橙皮苷具有抗心肌缺血、抗心肌重构、抗心律失常等作用^[48]。马振旺等^[49]研究发现, 橙皮苷能有效降低2型糖尿病模型大鼠血清LDH和CK-MB水平, 改善心肌细胞代谢, 上调抗氧化酶SOD的活性和GSH水平, 抑制MDA和四羟基壬烯表达, 进而发挥抗氧化作用; 进一步研究发现, 橙皮苷能有效上调SIRT1、Nrf2和HO-1蛋白的表达水平, 但当SIRT1抑制剂发挥作用时, 橙皮苷对相关蛋白的调控作用和抗氧化应激作用被抑制, 提示Nrf2/SIRT1/HO-1信号通路可能是橙皮苷减轻MIRI的途径之一。

3.2.4 蒙花苷 蒙花苷是一种多见于中药野菊花、密蒙花等植物中的天然中药单体, 具有调节血压、减少肝脏疾病发生、预防癌症等作用^[50-51]。于倩^[52]实验结果显示, 蒙花苷预处理可有效提高心肌细胞存活率, 降低LDH、caspase-3水平, 并上调心肌细胞中Nrf2磷酸化水平, 提示蒙花苷对心肌的保护作用可能与Nrf-2信号通路有关。

3.2.5 其他 研究表明,有多种苷类单体均通过Nrf2信号通路发挥抗氧化作用,如金丝桃苷通过Nrf2信号通路介导抗氧化蛋白HO-1的表达,进而减轻氧化性损伤^[53]。

综上,Nrf2/ARE/HO-1信号通路或可能成为中药苷类有效成分减轻MIRI的重要途径。

4 PI3K/Akt信号通路

4.1 PI3K/Akt信号通路及其与MIRI的关系 PI3K是参与细胞增殖、分化、凋亡及过氧化氢酶产生等生命活动的信号传导分子,其由催化亚基p110和调节亚基p85构成,具有丝氨酸/苏氨酸激酶和磷脂酰肌醇激酶的活性^[54]。Akt是PI3K/Akt信号通路的重要枢纽,在胞外信号分子的作用下,激活的PI3K能使Akt磷酸化,进而作用于糖原合成酶激酶 β 、B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子、caspase-9、雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等下游靶点,从而发挥抑制细胞凋亡、促进细胞增殖等作用^[55-56]。

PI3K/Akt信号通路与心血管疾病密切相关。研究发现,PI3K/Akt信号通路可以通过调控其下游靶点而促进心肌细胞增殖、减缓心肌细胞凋亡、抑制炎症反应等,进而减轻MIRI^[57]。线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)是引起心肌细胞凋亡的关键物质,磷酸化Akt将糖原合成酶激酶 β 磷酸化后可抑制mPTP的开放,并上调抗凋亡因子Bcl-2,下调凋亡因子Bax、caspase-9等,从而减少心肌细胞的凋亡,同时PI3K/Akt信号通路可上调抑制蛋白NF- κ B的表达,从而抑制心肌细胞凋亡及炎症反应,进而减轻心肌损伤^[54, 58-59]。哺乳动物是Akt的重要下游靶点之一,在细胞自噬过程中具有负调控作用,且能降低炎症递质对心肌细胞的损伤^[60]。综上,PI3K/Akt信号通路在减轻MIRI方面发挥着重要作用。

4.2 通过PI3K/Akt信号通路减轻MIRI的苷类中药单体 三七皂苷R1(notoginsenoside R1, NGR1)是三七的特有成分,已被证实对多种组织和器官具有保护作用^[61]。胡婷^[62]研究发现,NGR1可以通过激活PI3K/Akt信号通路而降低Bax表达,上调Bcl-2表达,减少线粒体mPTP开放,抑制线粒体释放细胞色素C、细胞凋亡诱导因子及caspase-9、caspase-3等凋亡相关蛋白的活化,从而抑制线粒体途径的凋亡反应,保护心肌细胞,减轻MIRI;而PI3K抑制剂Y294002可使NGR1对心肌细胞的保护作用消失,推测NGR1可能通过调控PI3K/Akt信号通路而抑制细胞凋亡,进而发挥抗MIRI的作用。

此外,还有研究表明,亚麻木酚素、七叶胆苷、黄芪皂苷、栀子苷等也能通过激活PI3K/Akt信号通路而减轻MIRI^[63-67]。

5 其他信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路分为ERK、JNK和p38三个分支,其在调节细胞自噬、促进细胞凋亡、促进炎症因子产生等过程中起到至关重要的作用^[68-78]。阳飞等^[79]通过构建MIRI模型大鼠发现,积雪草苷能通过抑制MAPK信号通路而下调Bax/Bcl2、磷酸化ERK1/2/ERK1/2比值和磷酸化p38 MAPK/p38 MAPK比值,抑制细胞凋亡,进而减轻MIRI。

SIRT1是一种去乙酰化酶,其能通过调控抗氧化应激和促凋亡因子而保护心肌细胞,且其下游蛋白FOXO1的低表达在抗氧化应激损伤中具有重要作用^[80-81]。王国涛等^[82]通过构建MIRI模型大鼠发现,松果菊苷可使大鼠体内SIRT1蛋白表达水平升高、FOXO1蛋白表达水平降低,进而发挥保护心肌细胞的作用;而SIRT1抑制剂EX527可逆转上述作用,表明松果菊苷可能通过激活SIRT1信号通路而抑制FOXO1蛋白的表达,进而减轻MIRI。

Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)是存在于细胞表面的天然免疫受体,与心肌缺血坏死释放的内源性因子结合后能激活核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B),进而促进IL、肿瘤坏死因子(tumornecrosis factor, TNF)等炎症因子的生成,且炎症因子与TLR4结合后可进一步放大炎症信号,进而产生“炎症瀑布”级联反应^[83]。胡黄连苦苷是从胡黄连中分离出的一种苷类单体,张博方等^[84]研究结果显示,胡黄连苦苷能抑制心肌组织中TLR-4受体和NF- κ B的表达,进而抑制促炎因子IL-6、TNF- α 的表达,提示胡黄连苦苷可能通过TLR-4信号通路发挥减轻MIRI的作用。

6 小结与展望

目前,西药治疗MIRI的效果有限,且长期使用西药还存在较高的不良反应发生风险。而中药因具有多靶点、多途径、不良反应小等优势而受到临床的广泛关注,笔者通过分析、总结既往文献发现,苷类中药有效提取成分可以通过调控AMPK、JAK/STAT、Nrf2/ARE/HO-1、PI3K/Akt等信号通路而发挥抗心肌氧化应激、细胞凋亡及炎症反应等作用,从而达到减轻MIRI的效果。但现有研究仍存在一定局限性:首先,现有研究多停留在动物实验阶段,且实验方法较单一;其次,中药种类繁多,而目前研究多集中在部分已证实有效的苷类中药有效提取物方面,且中医讲究辨证论治及整体治疗观念,当下针对多靶点、多成分的复方制剂的研究相对较少。未来,随着技术不断突破及更多高质量研究成果的发表,相信会发现更多苷类中药有效提取物在减轻MIRI中的价值。

作者贡献:张曾宇、刘建和进行文章的构思与设计;张曾宇、陈嘉敏、卢圣花、胡雅琪进行文章的可行性分析;张曾宇、陈嘉敏进行文献/资料收集;卢圣花、胡雅琪进行文献/资料整理;张曾宇撰写、修订论文;刘建和负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] QIAN G, ZHOU Y, LIU H B, et al. Clinical profile and long-term prognostic factors of a young Chinese Han population (≤ 40 years) having ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Acta Cardiol Sin, 2015, 31 (5): 390-397. DOI: 10.6515/acs20140929d.
- [2] JABLONSKY G, LEUNG F Y, HENDERSON A R. Changes in the ratio of lactate dehydrogenase isoenzymes 1 and 2 during the first day after acute myocardial infarction [J]. Clin Chem, 1985, 31 (10): 1621-1624.
- [3] BOENGLER K, HILFIKER-KLEINER D, DREXLER H, et al. The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure [J]. Pharmacol Ther, 2008, 120 (2): 172-185. DOI: 10.1016/

- j.pharmthera.2008.08.002.
- [4] MAJIDINIA M, AGHAZADEH J, JAHANBAN-ESFAHLANI R, et al. The roles of Wnt/ β -catenin pathway in tissue development and regenerative medicine [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (8): 5598–5612. DOI: 10.1002/jcp.26265.
- [5] OOI B K, GOH B H, YAP W H. Oxidative stress in cardiovascular diseases: involvement of Nrf2 antioxidant redox signaling in macrophage foam cells formation [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (11): 2336. DOI: 10.3390/ijms18112336.
- [6] WANG X J, LIANG G Q, GUO Q, et al. ELABELA improves endothelial cell function via the ELA-APJ axis by activating the PI3K/Akt signalling pathway in HUVECs and EA.hy926 cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47 (12): 1953–1964. DOI: 10.1111/1440-1681.13382.
- [7] LUO Y, WAN Q, XU M, et al. Nutritional preconditioning induced by astragaloside IV on isolated hearts and cardiomyocytes against myocardial ischemia injury via improving Bcl-2-mediated mitochondrial function [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 309: 108723. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.06.036.
- [8] ZHAO Y, GUO Y, CHEN Y, et al. Curculigoside attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the opening of the mitochondrial permeability transition pore [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45 (5): 1514–1524. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4513.
- [9] LI L, WANG Y, GUO R, et al. Ginsenoside Rg3-loaded, reactive oxygen species-responsive polymeric nanoparticles for alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cont Rele*, 2020, 317: 259–272. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.11.032.
- [10] SALT I P, HARDIE D G. AMP-activated protein kinase: an ubiquitous signaling pathway with key roles in the cardiovascular system [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (11): 1825–1841. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309633.
- [11] 熊延路, 王明星, 韩勇, 等. AMPK: 细胞能量中枢 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14 (31): 6190–6196. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.051.
- [12] CANTÓ C, GERHART-HINES Z, FEIGE J N, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity [J]. *Nature*, 2009, 458 (7241): 1056–1060. DOI: 10.1038/nature07813.
- [13] CARLING D. AMPK signalling in health and disease [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 31–37. DOI: 10.1016/j.ccb.2017.01.005.
- [14] KAHN B B, ALQUIER T, CARLING D, et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism [J]. *Cell Metab*, 2005, 1 (1): 15–25. DOI: 10.1016/j.cmet.2004.12.003.
- [15] WU S N, ZOU M H. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (14): 4987. DOI: 10.3390/ijms21144987.
- [16] DOLINSKY V W, CHAN A Y M, ROBILLARD FRAYNE I, et al. Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1 [J]. *Circulation*, 2009, 119 (12): 1643–1652. DOI: 10.1161/circulationaha.108.787440.
- [17] 郭新红, 曹文疆, 樊鑫梅, 等. 田蓟苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19 (5): 168–172.
- [18] LI T, 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 α signaling pathway [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139 (4): 352–360. DOI: 10.1016/j.jphs.2019.02.008.
- [19] 赵燕, 杨扶德. 栀子苷药理作用及其作用机制研究进展 [J]. *甘肃中医药大学学报*, 2021, 38 (4): 89–92. DOI: 10.16841/j.issn1003-8450.2021.04.18.
- [20] LI H Y, YANG D H, ZHANG Y M, et al. Geniposide suppresses NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the AMPK signaling pathway to mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Chin Med*, 2022, 17 (1): 73. DOI: 10.1186/s13020-022-00616-5.
- [21] 蔡智慧, 任丽平. 栀子苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用 [J]. *中国公共卫生*, 2015, 31 (12): 1619–1622. DOI: 10.11847/zgggws2015-31-12-28.
- [22] 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. DOI: 10.1155/2020/2415269.
- [23] 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. DOI: 10.1016/j.taap.2022.116093.
- [24] MUSSO T, JOHNSTON J A, LINNEKIN D, et al. Regulation of JAK3 expression in human monocytes: phosphorylation in response to interleukins 2, 4, and 7 [J]. *J Exp Med*, 1995, 181 (4): 1425–1431. DOI: 10.1084/jem.181.4.1425.
- [25] ZHAO X B, QIN Y, NIU Y L, et al. Matrine inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells in rats via the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 106: 117–124. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.003.
- [26] HEICHLER C, SCHEIBE K, SCHMIED A, et al. STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis [J]. *Gut*, 2020, 69 (7): 1269–1282. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319200.
- [27] LEE C, AHN J, CHEN B, et al. Differences in TNF- α and TNF-R1 expression in damaged neurons and activated astrocytes of the hippocampal CA1 region between young and adult gerbils following transient forebrain ischemia [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24 (3): 625. DOI: 10.3892/mmr.2021.12264.
- [28] BONAVENTURA A, MONTECUCCO F, DALLEGRI F. Cellular recruitment in myocardial ischaemia/reperfusion injury [J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46 (6): 590–601. DOI: 10.1111/eci.12633.
- [29] 苏燕胜, 许毛, 刘娜, 等. TAK-242通过调控JAK2/STAT3通路抑制小鼠心肌缺血再灌注损伤炎症反应 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37 (20): 2014–2018. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2017.20.03.
- [30] KALOGERIS T, BAO Y M, KORTHUIS R J. Mitochondrial

- reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning [J]. *Redox Biol*, 2014, 2: 702–714.DOI: 10.1016/j.redox.2014.05.006.
- [31] 刘胜中, 甘崇志, 杨双强. JAK2/STAT3通过上调HSP70蛋白介导TTX心肌保护作用[J]. *西部医学*, 2011, 23(3): 415–418.DOI: 10.3969/j.issn.1672–3511.2011.03.005.
- [32] FRIEDRICH K, DOLZNIG H, HAN X N, et al. Steering of carcinoma progression by the YIN/YANG interaction of STAT1/STAT3 [J]. *Biosci Trends*, 2017, 11(1): 1–8.DOI: 10.5582/bst.2016.01250.
- [33] ZHAO G L, YU L M, GAO W L, et al. Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(3): 354–367.DOI: 10.1038/aps.2015.136.
- [34] IRFAN A, REICHLIN T, TWERENBOLD R, et al. Cardiomyocyte injury induced by hemodynamic cardiac stress: differential release of cardiac biomarkers [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(18): 1225–1229.DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.018.
- [35] 李丽丽, 杨桂枝, 田志斌, 等. 圣草次苷对大鼠缺血再灌注心肌损伤的保护作用[J]. *药物分析杂志*, 2021, 41(9): 1505–1512.DOI: 10.16155/j.0254–1793.2021.09.03.
- [36] BAI J N, WANG Q C, QI J X, et al. Promoting effect of baicalin on nitric oxide production in CMECs via activating the PI3K–AKT–eNOS pathway attenuates myocardial ischemia–reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 153035.DOI: 10.1016/j.phymed.2019.153035.
- [37] XU M, LI X Y, SONG L C. Baicalin regulates macrophages polarization and alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury via inhibiting JAK/STAT pathway [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 655–663.DOI: 10.1080/13880209.2020.1779318.
- [38] 李小娟, 王海英. Nrf2–ARE通路对心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *遵义医学院学报*, 2012, 35(3): 258–261.DOI: 10.3969/j.issn.1000–2715.2012.03.025.
- [39] PURDOM–DICKINSON S E, LIN Y, DEDEK M, et al. Induction of antioxidant and detoxification response by oxidants in cardiomyocytes: evidence from gene expression profiling and activation of Nrf2 transcription factor [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(1): 159–176.DOI: 10.1016/j.yjmcc.2006.09.012.
- [40] ZHU H, ZHANG L, AMIN A R, et al. Coordinated upregulation of a series of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes as a novel strategy for protecting renal tubular cells from oxidative and electrophilic stress [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233(6): 753–765.DOI: 10.3181/0801–rm–5.
- [41] LI H, DUAN H J. Nrf2/ARE pathway and downstream antioxidant genes [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2011, 27(3): 300–303.DOI: 10.1007/s10570–010–9464–0.
- [42] KHANDERAU G D, VARADHARAJ S, KANNAN S, et al. TNF– α activates Nrf2/ARE signaling and promotes GSH synthesis in HL–1 cardiomyocytes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49: S132.DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.10.362.
- [43] 朱晓洁, 梁飞, 王秀宏, 等. 钴原卟啉对H9c2心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(3): 352–356.DOI: 10.3321/j.issn: 1001–1978.2009.03.019.
- [44] LI J Q, ICHIKAWA T, JIN Y, et al. An essential role of Nrf2 in American ginseng–mediated anti–oxidative actions in cardiomyocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(2): 222–230.DOI: 10.1016/j.jep.2010.03.040.
- [45] 李冰冰, 于海波. 汉黄芩苷通过调节Nrf2/HO–1通路对大鼠心肌缺血再灌注(I/R)损伤的保护作用[J]. *广东化工*, 2021, 48(7): 37–40.DOI: 10.3969/j.issn.1007–1865.2021.07.016.
- [46] 谭洪玲, 马增春, 肖成荣, 等. 红景天苷对心肌细胞缺氧/复氧的保护作用[J]. *解放军药学报*, 2010, 26(3): 194–197.DOI: 10.3969/j.issn.1008–9926.2010.03.03.
- [47] 王秋静, 王烁璿, 王苹, 等. 红景天苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌的保护作用[J]. *中成药*, 2021, 43(11): 3147–3151.DOI: 10.3969/j.issn.1001–1528.2021.11.041.
- [48] 刘正兵. 橙皮苷及橙皮素对心血管系统保护作用及机制的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(5): 504–507.DOI: 10.3969/j.issn.1672–271X.2017.05.014.
- [49] 马振旺, 姜德友, 胡丙成, 等. 橙皮苷通过SIRT1/Nrf2/HO–1信号通路改善2型糖尿病大鼠心肌缺血/再灌注损伤的机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(8): 566–571, 578.DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20211119.002.
- [50] KIM S J, CHO H I, KIM S J, et al. Protective effect of linarin against D–galactosamine and lipopolysaccharide–induced fulminant hepatic failure [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 738: 66–73.DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.05.024.
- [51] LI J, HAO L Y, WU J H, et al. Linarin promotes osteogenic differentiation by activating the BMP–2/RUNX2 pathway via protein kinase A signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4): 901–910.DOI: 10.3892/ijmm.2016.2490.
- [52] 于倩. 蒙花苷和肉苁蓉苯乙醇苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [53] XING H Y, LIU Y, CHEN J H, et al. Hyperoside attenuates hydrogen peroxide–induced L02 cell damage via MAPK–dependent Keap1–Nrf2–ARE signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 410(4): 759–765.DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.046.
- [54] 杨涛, 李小玲, 阳承艳, 等. lncRNA SNHG1调控PI3K/AKT/NF– κ B信号通路对小鼠心肌缺血/再灌注损伤的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(7): 1054–1060.DOI: 10.16190/j.cnki.45–1211/r.2022.07.005.
- [55] 金弋乔. PI3K–Akt信号通路在七氟醚后处理诱导血红素氧合酶–1表达减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用[D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [56] 陈才, 吴继雄, 王靓, 等. 川陈皮素后处理减轻心肌缺血再灌注损伤时细胞凋亡[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(7): 944–950.DOI: 10.1016/j.brainresbull.2013.04.009.
- [57] 刘汉清. 丹酚酸B通过PI3K/Akt/HMGB1信号通路干预心肌缺血再灌注损伤研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [58] 刘玲. 调脾护心方通过PI3K/Akt信号通路对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用及机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [59] VOMUND S, SCHÄFER A, PARNHAM M, et al. Nrf2, the master regulator of anti–oxidative responses [J]. *Int J Mol Sci*,

- 2017, 18 (12): 2772.DOI: 10.3390/ijms18122772.
- [60] GALLO S, SALA V, GATTI S, et al. Cellular and molecular mechanisms of HGF/Met in the cardiovascular system [J]. Clin Sci, 2015, 129 (12): 1173–1193.DOI: 10.1042/cs20150502.
- [61] FANG H H, YANG S L, LUO Y Y, et al. Notoginsenoside R1 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal hyperplasia through PI3K/Akt signaling [J]. Sci Rep, 2018, 8: 7595.DOI: 10.1038/s41598-018-25874-y.
- [62] 胡婷.三七皂苷R1通过调控PI3K/Akt通路抑制线粒体途径凋亡对抗心肌缺血再灌注损伤的研究[D].上海:上海中医药大学, 2020.
- [63] PAN J, YUAN C S, LIN C J, et al. Pharmacological activities and mechanisms of natural phenylpropanoid glycosides [J]. Pharmazie, 2003, 58 (11): 767–775.
- [64] 王君实, 马敏, 赵志武, 等.亚麻木酚素对去卵巢大鼠缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡相关蛋白表达的影响[J].现代预防医学, 2016, 43 (8): 1462–1465.
- [65] 谢延峰, 马金, 邹旭.PI3K/Akt信号通路串扰在心肌缺血再灌注损伤中的作用及中医药防治进展[J].中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (24): 201–210.DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20201872.
- [66] 于茉莉, 孙桂波, 王敏, 等.七叶胆苷通过调控PI3K/AKT和P38信号通路降低心肌缺血再灌注后的内质网应激与线粒体损伤[C]//第四届中药材基地共建共享联盟恩施分论坛、2016年中华中医药学会中药资源学会学术年会、2016药植论坛论文集.2016: 235.
- [67] 王禹萌, 寿鑫甜, 范宗静, 等.基于网络药理学探讨植物雌激素类中药单体对心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20 (7): 1153–1159.DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.07.001.
- [68] SYEDA M Z, FASAE M B, YUE E, et al. Anthocyanidin attenuates myocardial ischemia induced injury via inhibition of ROS-JNK-Bcl-2 pathway: new mechanism of anthocyanidin action [J]. Phytother Res, 2019, 33 (12): 3129–3139.DOI: 10.1002/ptr.6485.
- [69] ZHANG Q, LIU J, ZHANG M M, et al. Apoptosis induction of fibroblast-like synoviocytes is an important molecular-mechanism for herbal medicine along with its active components in treating rheumatoid arthritis [J]. Biomolecules, 2019, 9 (12): 795.DOI: 10.3390/biom9120795.
- [70] CHEN L N, GUO Y, QU S Q, et al. The protective effects of Shengmai formula against myocardial injury induced by ultrafine particulate matter exposure and myocardial ischemia are mediated by the PI3K/AKT/p38 MAPK/Nrf2 pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 619311.DOI: 10.3389/fphar.2021.619311.
- [71] SUCHER R, GEHWOLF P, KAIER T, et al. Intracellular signaling pathways control mitochondrial events associated with the development of ischemia/reperfusion-associated damage [J]. Transpl Int, 2009, 22 (9): 922–930.DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00883.x.
- [72] ASHRAF M I, EBNER M, WALLNER C, et al. A p38MAPK/MK2 signaling pathway leading to redox stress, cell death and ischemia/reperfusion injury [J]. Cell Commun Signal, 2014, 12: 6.DOI: 10.1186/1478-811X-12-6.
- [73] ROSE B A, FORCE T, WANG Y B. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale [J]. Physiol Rev, 2010, 90 (4): 1507–1546.DOI: 10.1152/physrev.00054.2009.
- [74] HAMACHER-BRADY A, BRADY N R, GOTTLIEB R A, et al. Autophagy as a protective response to Bnip3-mediated apoptotic signaling in the heart [J]. Autophagy, 2006, 2 (4): 307–309.DOI: 10.4161/auto.2947.
- [75] TRONCOSO R, VICENCIO J M, PARRA V, et al. Energy-preserving effects of IGF-1 antagonize starvation-induced cardiac autophagy [J]. Cardiovasc Res, 2012, 93 (2): 320–329.DOI: 10.1093/cvr/cvr321.
- [76] CORCELLE E, DJERBI N, MARI M, et al. Control of the autophagy maturation step by the MAPK ERK and p38: lessons from environmental carcinogens [J]. Autophagy, 2007, 3 (1): 57–59.DOI: 10.4161/auto.3424.
- [77] KAIKKONEN L, MAGGA J, RONKAINEN V P, et al. p38 α regulates SERCA2a function [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 67: 86–93.DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.12.005.
- [78] KUMPHUNE S, CHATTIPAKORN S, CHATTIPAKORN N. Role of p38 inhibition in cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68 (5): 513–524.DOI: 10.1007/s00228-011-1193-2.
- [79] 阳飞, 黄辉, 王芳, 等.积雪草苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用以及MAPK通路的影响[J].中国医院药学杂志, 2021, 41 (15): 1514–1518.DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.15.06.
- [80] HONG Y A, BAE S Y, AHN S Y, et al. Resveratrol ameliorates contrast induced nephropathy through the activation of SIRT1-PGC-1 α -Foxo1 signaling in mice [J]. Kidney Blood Press Res, 2017, 42 (4): 641–653.DOI: 10.1159/000481804.
- [81] KWON S H, CHOI H R, KANG Y A, et al. Depigmenting effect of resveratrol is dependent on FOXO3a activation without SIRT1 activation [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (6): 1213.DOI: 10.3390/ijms18061213.
- [82] 王国涛, 马国华, 李家英, 等.松果菊苷调控Sirt1-FOXO1通路减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J].中国药师, 2019, 22 (11): 1976–1979, 2002.DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.11.003.
- [83] 董国菊, 李立志. Toll样受体4介导急性心肌梗死后炎症反应的研究进展[J].医学综述, 2015 (10): 1735–1737.DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.10.003.
- [84] 张博方, 郭鑫, 陈静, 等.胡黄连苦苷II在心肌缺血再灌注损伤中的保护作用及机制[J].临床心血管病杂志, 2016, 32 (9): 952–956.DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2016.09.022.

(收稿日期: 2023-04-11; 修回日期: 2023-07-02)

(本文编辑: 谢武英)