

· 新进展 ·

葛根素治疗心肌缺血再灌注损伤的机制研究进展

郑小宇¹, 王威²

作者单位: 1.401331重庆市, 重庆医药高等专科学校临床学院 2.401120重庆市渝北区人民医院骨科

通信作者: 王威, E-mail: wangweicqyb@126.com

扫描二维码
查看更多

【摘要】 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是冠状动脉血运重建时不可避免的并发症,目前尚缺乏有效的治疗方案。MIRI的发生机制除涉及氧化应激、炎症反应外,不同类型的程序性细胞死亡也被证实参与其中。葛根素作为从传统中药提取的衍生物,在抗炎、抗氧化、抗心肌肥厚和心肌纤维化等方面发挥积极作用,与程序性细胞死亡也有着紧密联系。本研究总结了葛根素的心血管保护效应及其治疗MIRI的机制,剖析了葛根素在MIRI中的作用靶点,以期为MIRI的有效治疗策略提供新的方向和思路。

【关键词】 心肌缺血再灌注损伤; 葛根素; 氧化性应激; 综述

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.144

Research Progress on the Mechanism of Puerarin in the Treatment of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

ZHENG Xiaoyu¹, WANG Wei²

1.School of Clinical Medicine, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China

2.Department of Orthopedics, People's Hospital of Chongqing Yubei District, Chongqing 401120, China

Corresponding author: WANG Wei, E-mail: wangweicqyb@126.com

【Abstract】 Myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI) is an inevitable complication of coronary revascularization. Recently, there is a lack of effective treatment for MIRI. In addition to oxidative stress and inflammation, different types of programmed cell death have also been confirmed to be involved in the development of MIRI. Puerarin, as a derivative extracted from traditional Chinese medicine, plays an positive role in anti-inflammatory, antioxidant, anti-myocardial hypertrophy and myocardial fibrosis, which is closely related to programmed cell death. This study summarizes the cardiovascular protective effect of puerarin and its mechanism in treating MIRI, analyzes the targets of puerarin in MIRI, providing a new direction and thinking for effective treatment strategies of MIRI.

【Key words】 Myocardial ischemia-reperfusion injury; Puerarin; Oxidative stress; Review

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)是心肌组织在经历一定时间缺血后,恢复血流供应时可能出现缺血性损伤进一步加重的现象。MIRI可导致心肌收缩或舒张功能异常、心肌坏死灶周围异常放电及恶性心律失常,严重影响心功能^[1]。临床研究表明,由MIRI引起的心肌梗死患者住院期间死亡率为6%~14%^[2]。MIRI是由炎症反应、氧化应激、心肌细胞凋亡和坏死等多种机制共同作用导致心肌损伤的病理生理过程^[3],其发生机制尚未完全明确,而如何减轻MIRI、减少心肌细胞死亡一直是研究者关注的焦点。葛根素作为一种天然的植物衍生物,在心血管疾病的治疗中已被证实具有抗炎、抗氧化和抗凋亡等作用,在保护器官缺血再灌注损伤方面有明显优势^[4]。因其具有减少乳酸产生、抑制炎症反应、促进血管新生等作用,与抗MIRI有着紧密联系^[5]。然而,当前的研究对于葛根素在MIRI中的作

用机制缺乏全面深入的探讨。因此,本文总结了葛根素治疗MIRI的机制,深入挖掘葛根素在治疗MIRI中的潜在效果,探索其未来成为治疗MIRI有效药物的可能性。

1 葛根素的概述

葛根素又称7, 4'-二羟基-8- β -D-葡萄糖吡喃糖异黄酮,其是从中药葛根中提取的主要生物活性成分^[6]。葛根素作为天然的黄酮类化合物,具有多种生物药理学活性,在抗心血管疾病、抗骨质疏松和抗神经组织退行性变等方面发挥了积极作用^[7]。在弱酸条件下,葛根素主要以疏水分子的形式存在;而在弱碱条件下,葛根素更多以亲水分子的形式存在。葛根素的特殊结构导致其水溶性和脂溶性均较差,肠道通透性差,生物利用度低,进而限制了其临床应用^[8]。因此,研究者探索出很多方法来提高葛根素的生物利用度。LUO等^[9]使用葛根素固体脂质纳米颗粒对大鼠进行灌胃,给药后葛根素在大鼠心脏、脑组织中的浓度明显升高,表明固体脂质纳米颗粒可以促进葛根素的口服吸收。WU等^[10]以大豆油、大豆卵磷脂/乳酸乙酯和1, 2-丙二醇/水为原料配制葛根素微乳液并对小鼠进行灌胃,药代动力学研究结果显示,

基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0704);重庆市教委科学技术研究计划项目(KJQN202302833)

口服葛根素微乳液的药时曲线下面积比直接口服葛根素大15.82倍,提示葛根素微乳液可能是葛根素口服给药的理想载体。YI等^[11]则发现,冰片联合自微乳给药系统可改善葛根素在血脑屏障障碍小鼠的肠吸收和脑渗透性。在临床上注射使用葛根素时,为达到有效药物浓度则需要添加助溶剂^[8],所以,给药方式、剂量等对葛根素的生物利用度和组织分布有着不容忽视的影响。

2 葛根素的心血管保护效应

研究报道,葛根素可降低冠心病患者血脂水平,改善胰岛素抵抗,提示其在心肌缺血时对能量代谢有一定调节作用^[12]。此外,慢性心力衰竭患者连续口服10 d葛根素,患者心功能明显改善,左心室射血分数升高,血清氧化型低密度脂蛋白水平降低^[13]。其潜在机制与减轻心肌细胞损伤、抗心肌纤维化和抑制炎症浸润有关^[14]。葛根素还被证明可以通过增加一氧化氮合酶内皮细胞亚型活性来减轻内皮功能障碍和降低血压,对高血压有积极的治疗效果^[15]。因此,葛根素可通过抗心肌纤维化、抑制炎症浸润及抗内皮损伤等发挥心血管保护效应。

3 葛根素治疗MIRI的机制

1960年,JENNINGS等^[16]报道了冠状动脉再灌注相关的结构和电生理变化,并首次提出冠状动脉再灌注实际上可能加速不可逆损伤的心肌细胞坏死过程。MIRI的病理生理机制可能涉及多种因素,包括细胞钙超载、氧自由基生成增加、炎症反应和细胞凋亡被激活等,进而介导心肌损伤和心肌细胞死亡^[17]。在动物模型中,多种药物和介入治疗策略已被证明对MIRI是有益的^[18-19],但其在临床应用中的疗效有限,致使当前对于MIRI仍然缺乏有效的治疗方法。近年研究发现,葛根素可减轻缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)后心脏、脑、肺、脊髓、肠等器官的损伤^[20]。葛根素在MIRI动物模型中治疗效果的Meta分析结果显示,经葛根素处理的MIRI大鼠心肌梗死面积缩小,冠状动脉血流和心功能均得到改善,说明葛根素对缺血损伤的心肌具有保护作用^[21]。一项纳入78例拟行经皮冠状动脉介入术患者的临床研究发现,与常规组相比,术前1周静脉滴注葛根素预处理的患者术中中心绞痛发作及ST段改变的情况减少,提示葛根素治疗MIRI有效^[22]。葛根素治疗MIRI的潜在机制可能与抑制氧化应激、炎症反应和不同形式的细胞死亡程序有关。

3.1 葛根素抑制氧化应激

在I/R发生的几分钟内,来源于黄嘌呤氧化酶、线粒体电子传递链或还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate phosphate, NADPH)的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可能会大量生成,导致内皮细胞损伤、趋化因子释放和内皮表面细胞黏附分子表达增加^[5]。在心肌I/R早期,受损心肌细胞可分泌和释放各种趋化因子,激活补体系统,诱导中性粒细胞被招募到梗死区域,在细胞黏附分子的调控下,中性粒细胞可向心肌细胞迁移,导致微循环阻塞,刺激蛋白水解酶和ROS的产生,促进炎症反应,加重MIRI^[23]。ROS能够引起细胞膜脂质过氧化,包括酶和离子通道在内的蛋白质变性以及DNA链断裂,导致细胞

膜完整性丧失,从而破坏细胞^[24]。动物实验发现,葛根素可减少内源性ROS生成和NADPH2的表达,增强抗氧化防御系统,提高超氧化物歧化酶活性、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平,减轻缺氧再灌注(hypoxia-reperfusion, H/R)或I/R诱导的氧化应激^[25]。在使用血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)诱导的心肌纤维化大鼠模型中,Ang II抑制心肌细胞中核因子红细胞系2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)表达,使ROS水平升高,此时,腹腔注射葛根素可抑制大鼠心肌纤维化;同时,体外细胞实验也验证了葛根素对Nrf2和ROS具有调控作用^[26]。Nrf2与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,抑制氧化应激、降低ROS活性。由于葛根素对Nrf2有正向调节作用,故其可能通过此途径抑制氧化应激。

3.2 葛根素抑制心肌细胞凋亡

细胞凋亡是研究最多的心脏细胞死亡形式,可影响心肌细胞、间质细胞和内皮细胞^[27]。细胞凋亡是MIRI中心肌细胞死亡的主要方式,主要由两种途径介导,一种是涉及细胞表面死亡受体的外源性途径,另一种是由线粒体和内质网启动的内源性途径。其中,内源性途径与DNA损伤、ROS和细胞内Ca²⁺水平增加有关^[28]。葛根素能够使Ca²⁺瞬变峰幅度下降、瞬变时程缩短,进而调节糖尿病大鼠心肌细胞内Ca²⁺水平,改善大鼠心脏功能^[29]。在离体豚鼠心室肌细胞模型中,葛根素对L型Ca²⁺通道呈浓度依赖性阻断,从而防止Ca²⁺超载对心肌的损伤^[30]。细胞凋亡需要能量,线粒体细胞色素C的释放和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)的激活可导致DNA断裂,而线粒体是缺血条件下所有心肌保护信号通路的主要靶点,在I/R过程中线粒体功能失调是启动细胞凋亡的关键^[31]。葛根素可以直接作用于心肌细胞,减轻棕榈酸诱导的线粒体功能障碍、线粒体自噬受损和炎症反应^[32]。Bcl-2家族蛋白是细胞凋亡过程中的主要调控因子,其涉及的一个主要环节是线粒体依赖的细胞凋亡。葛根素通过减少H/R处理的心肌细胞中促凋亡蛋白Bax的表达、降低Caspase-3的活性、增强抗凋亡蛋白Bcl-2的表达来抑制心肌细胞凋亡,促进线粒体功能的恢复^[25]。同时,葛根素可上调Bcl-2和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶B(phosphorylated-protein kinase B, Akt)/糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)信号通路相关蛋白,从而抑制心肌细胞凋亡^[33]。因此,葛根素可通过调节Ca²⁺水平、线粒体功能和分子通路等来减少MIRI中的心肌细胞凋亡。

3.3 葛根素抑制自噬

自噬是一种细胞对蛋白质及受损细胞器进行降解和胞内组分再循环的过程。当细胞营养不良或受到刺激时,自噬水平会相应提高,以应对不利因素。自噬可能是有益的,也可能是有害的,这取决于特定的细胞环境^[34]。在MIRI中,自噬是有益还是有害一直存在争议。正常情况下,自噬通过清除受损的线粒体、细胞器和分解代谢物来帮助细胞维持ATP

水平和细胞内稳态。然而, 过度自噬可引起关键细胞器和蛋白质降解, 导致器官功能障碍, 而抑制MIRI期间过度自噬则可能防止心肌细胞死亡, 保护心脏功能^[35]。MATSUI等^[36]认为, 自噬在心肌缺血时可能具有保护作用, 而在MIRI时则可能发挥不利效应。当前研究发现, 葛根素可通过调节自噬来预防MIRI。葛根素可提高大鼠心肌细胞缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)过程中Akt水平, 降低轻链3(light chain, LC3)-II/LC3-I比值, 减少p62降解, 从而抑制自噬, 减轻心肌损伤^[37]。葛根素通过上调lncRNA ANRIL的表达减轻心肌细胞自噬对MIRI造成的心肌损伤^[38]。然而, 另一研究检测了Bcl-2相关凋亡基因3(Bcl-2 associated athanogene 3, BAG3), 这是一种参与自噬调控的蛋白, 其过表达可促进LC3-II的形成和自噬的发生, 而葛根素可直接增加MIRI后心肌细胞中BAG3的转录和翻译, 从而增强自噬和减轻细胞凋亡^[39]。综合上述研究, 葛根素在MIRI中对自噬的调节亦存在一定争议。MIRI期间自噬激活可以拮抗心脏病理改变, 也可以进一步促进心肌损伤, 其潜在机制尚不清楚。有研究者将自噬的有害影响归因于其与细胞凋亡机制存在相互联系^[40]。了解自噬在MIRI中的分子机制, 对探索葛根素调节自噬的潜在机制及确定治疗靶点具有重要的临床意义。

3.4 葛根素抑制铁死亡

铁死亡是近年发现的一种新型细胞死亡形式, 呈铁依赖性, 谷胱甘肽(glutathione, GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase, GPX4)介导的氧化还原稳态失衡以及脂质过氧化为其主要特征^[41]。MIRI过程中细胞内氧化和抗氧化系统失衡导致铁依赖性脂质过氧化, ROS聚积导致膜多不饱和脂肪酸氧化增加。GPX4作为抗脂质过氧化和抗铁死亡的中心调节因子, 需要GSH维持其功能与活性^[42]。有证据表明, 线粒体中特异性的GPX4过表达可减轻MIRI后的心脏收缩功能障碍^[43]。此外, 抑制谷氨酰胺分解, 促进GSH生成, 也可以发挥拮抗铁死亡效应, 从而减轻MIRI相关的心肌损伤。上述结果说明, 在MIRI中抑制铁死亡可保护受损心肌。葛根素能够增加超氧化物歧化酶的活性, 升高GSH/氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)比值, 进而调节铁死亡^[44]。葛根素治疗心力衰竭的实验结果发现, 无论是体外erastin或异丙肾上腺素处理的H9c2心肌细胞还是夹闭主动脉诱发心力衰竭的大鼠中, 均能观察到嗜铁样细胞死亡, 其特征是细胞活力降低、脂质过氧化增加、铁池不稳定, 而此现象经葛根素治疗后明显改善^[45]。因此, 葛根素对铁死亡有抑制作用。葛根素可减轻MIRI后铁超载和抑制ROS的生成, 促进GSH与ATP的合成, 从而抑制铁死亡, 减轻心肌细胞损伤。然而, TANG等^[46]认为, 铁死亡主要发生在心肌再灌注期, 而不是缺血期, 故干预铁死亡对再灌注损伤有利。所以, 选择合适的时机对MIRI进行铁死亡干预, 实现精准治疗是未来关注的重点。

3.5 葛根素抑制细胞焦亡

感染细菌的巨噬细胞快速溶解死亡, 其机制不同于细胞凋亡, 而是依赖Caspase-1的激活, 细胞焦亡的概念由此出现^[47]。细胞焦亡是一种以细胞溶解为特征的调节性细

胞死亡, 由焦孔素(gasdermin, GSDM)家族成员激活炎性Caspase并形成膜孔而触发^[48]。在Caspase-1介导的经典细胞焦亡途径中, 核苷酸结合寡聚结构域样受体家族含Pyrin结构域3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)作为炎症小体, 通过凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)激活Caspase-1, 加工和激活IL-1 β 和IL-18, 并且裂解焦孔素D(gasdermin D, GSDMD)为GSDMD-N结构域, 促使膜孔的形成, 导致细胞膜破裂, 从而引起细胞焦亡^[49]。细胞焦亡通过释放炎症因子放大炎症级联反应, 在血管炎症和心血管疾病的过程中发挥着重要作用。MIRI时, NLR家族蛋白、Caspases-1、Caspases-4、Caspases-5、Caspases-11、IL-1 β 等炎症因子释放增多, 从而触发细胞焦亡, 导致细胞破裂。NLRP3抑制剂、IL-1 β 和IL-18阻滞剂已被证明可以减轻心肌损伤, 有助于炎症消退和维持心功能^[50]。KAWAGUCHI等^[51]则发现, 与对照组比较, ASC和Caspase-1敲除的小鼠MIRI导致的梗死面积缩小、心肌纤维化和心功能障碍明显改善。QIU等^[52]使用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理心肌细胞后其产生大量ROS, 从而诱导NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡, 增加心肌细胞对高糖和H/R的敏感性, 加重细胞损伤。上述研究说明, MIRI时炎症反应、ROS生成等可激活细胞焦亡, 而抑制细胞焦亡对于减少心肌梗死区瘢痕组织面积、改善心脏功能发挥着有利作用。关于葛根素调控细胞焦亡的信号通路研究表明, 葛根素能够抑制NLRP3-Caspase-1-GSDMD途径介导的心肌细胞焦亡^[53], 减少经典细胞焦亡途径相关因子如NLRP3、Caspase-1、GSDMD、ASC、IL-1 β 、IL-18水平, 减轻脓毒症相关脑病引起的血脑屏障损伤, 从而发挥脑保护作用^[54]。此外, 葛根素还能够抑制NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡, 减轻急性肺损伤^[55], 葛根素可激活AMPK/SIRT1信号通路, 在抑制细胞焦亡的同时改善胃上皮细胞的炎症损伤^[56]。尽管葛根素调控细胞焦亡的分子机制被探索, 但其在MIRI中对细胞焦亡的调节机制尚缺乏研究报道, 需要更多的证据支持。

3.6 其他分子机制

葛根素可促进冠状动脉侧支循环的开放和形成, 在心肌梗死大鼠中, 葛根素通过上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、Ang I和Ang II的表达增加缺血区毛细血管面积、数量, 代偿血液供应不足和心肌梗死导致的心功能障碍^[57]。CHENG等^[58]研究证实, 葛根素可促进葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)4的表达和易位, 抑制分化抗原簇(cluster of differentiation, CD)36的表达和易位, 从而调节能量代谢、改善糖尿病小鼠心肌梗死后心功能。葛根素还能够调控瞬时受体电位香草素受体4型(transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)、非电压敏感的Ca²⁺通道和K⁺通道等, 增加NO生成和调节Fe²⁺通道, 从而降低血压和减轻内皮损伤^[59]。因此, 葛根素对血管生成、能量代谢和离子通道等均有调节作用^[30]。部分信号通路, 如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)、沉默信息调节因子

1 (sirtuin 1, SIRT1) 和p38-丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和核因子 κ B (nuclear factor κ -B, NF- κ B) 等被激活后可增加NLRP3表达, 诱导炎症反应, 促进心肌炎、心肌纤维化和动脉粥样硬化的发展^[60-62]。炎症反应在MIRI中起着关键作用, 其不受独立机制的调控, 而是涉及多种机制, 最终导致MIRI后的心肌损伤。而葛根素可作用于这些靶点和通路, 抑制炎症因子的产生。在视网膜色素上皮细胞中, 研究人员发现, β 淀粉样蛋白可激活ROS依赖的氧化应激和NLRP3炎症小体, 而葛根素可以剂量依赖性的方式有效逆转这一效应, 且潜在机制涉及Nrf2/血红素加氧酶 (heme oxygenase, HO) -1抗氧化信号通路^[61]。葛根素可激活SIRT1, 抑制NF- κ B向细胞核的转移, 减少NLRP3炎症小体的表达^[62]。MIRI发生时氧化应激也可以触发多种形式的细胞死亡, 包括细胞凋亡、细胞坏死、细胞焦亡和铁死亡, 而各种细胞死亡形式既可能独立存在又相互关联, 涉及某个相同的分子途径或者靶点。葛根素应用过程中具有多靶点、多途径、双向调控等特征, 可促进各靶点间相互影响、协同作用, 以获得更好的治疗效果。

综上, 尽管葛根素对心血管疾病的调节作用已经有相关研究证实, 但其治疗MIRI的分子机制及临床疗效仍有待进一步探讨。

4 小结与展望

葛根素的药理作用广泛, 对心血管疾病有显著的保护作用。近年随着研究的不断深入, 葛根素可用于MIRI的治疗, 其机制可能涉及氧化应激、细胞凋亡、自噬、铁死亡和细胞焦亡等。然而, 由于葛根素本身的化学结构特点, 给药途径及生物利用度是值得明确的问题。虽然葛根素注射液已经用于冠心病^[12]、视网膜动静脉阻塞^[63]、突发性耳聋^[64]的临床治疗, 但是其长期使用的有效性和安全性仍有待证实。葛根素在MIRI中的作用机制相对复杂, 缺乏大量动物实验或者足够临床数据的支持, 由于其涉及的细胞信号通路较多, 未来需要继续深入探讨葛根素对MIRI的作用机制, 开发其衍生物并且改进技术以提高其生物利用度, 从而为MIRI的治疗提供新的策略和依据。

作者贡献: 郑小宇负责文章的构思和设计、文献收集与整理, 可行性分析, 撰写论文; 王威负责文献收集与整理, 对文章整体负责、监督管理, 论文的修订。

本文无利益冲突。

©The author(s) 2024. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] XIANG Q, YI X, ZHU X H, et al.Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury [J].Trends Endocrinol Metab, 2024, 35 (3): 219-234.DOI: 10.1016/j.tem.2023.10.010.
- [2] KEELEY E C, BOURA J A, GRINES C L.Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials [J].Lancet, 2003, 361 (9351): 13-20.DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
- [3] SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ C D, TORRES-ALARCÓN L A, GONZÁLEZ-CORTÉS A, et al.Ischemia/reperfusion injury: pathophysiology, current clinical management, and potential preventive approaches [J].Mediators Inflamm, 2020, 2020: 8405370.DOI: 10.1155/2020/8405370.
- [4] JIANG Z L, CUI X N, QU P R, et al.Roles and mechanisms of puerarin on cardiovascular disease: a review [J].Biomedicine Pharmacother, 2022, 147: 112655.DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112655.
- [5] GAO M L, ZHANG Z Y, LAI K, et al.Puerarin: a protective drug against ischemia-reperfusion injury [J].Front Pharmacol, 2022, 13: 927611.DOI: 10.3389/fphar.2022.927611.
- [6] 刘洋, 杨丽, 张鑫, 等.葛根芩连复方环境中黄芩素的中药生物药剂学分类系统属性研究 [J].中国中药杂志, 2019, 44 (17): 3653-3661.DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190523.301.
- [7] LIU X, HUANG R, WAN J Y.Puerarin: a potential natural neuroprotective agent for neurological disorders [J].Biomed Pharmacother, 2023, 162: 114581.DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114581.
- [8] ZHOU H K, LI X Z, SHANG Y X, et al.Radical scavenging activity of puerarin: a theoretical study [J].Antioxidants (Basel), 2019, 8 (12): 590.DOI: 10.3390/antiox8120590.
- [9] LUO C F, YUAN M, CHEN M S, et al.Pharmacokinetics, tissue distribution and relative bioavailability of puerarin solid lipid nanoparticles following oral administration [J].Int J Pharm, 2011, 410 (1/2): 138-144.DOI: 10.1016/j.jipharm.2011.02.064.
- [10] WU H F, LU C H, ZHOU A, et al.Enhanced oral bioavailability of puerarin using microemulsion vehicle [J].Drug Dev Ind Pharm, 2009, 35 (2): 138-144.DOI: 10.1080/03639040801973495.
- [11] YI T, TANG D D, WANG F, et al.Enhancing both oral bioavailability and brain penetration of puerarin using borneol in combination with preparation technologies [J].Drug Deliv, 2017, 24 (1): 422-429.DOI: 10.1080/10717544.2016.1259372.
- [12] SHI W G, QU L, WANG J W.Study on intervening effect of puerarin on insulin resistance in patients with coronary heart disease [J].Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2002, 22 (1): 21-24.
- [13] DUAN S, LI Y F, LUO X L.Effect of puerarin on heart function and serum oxidized-LDL in the patients with chronic cardiac failure [J].Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2000, 25 (2): 176-178.
- [14] PAN G P, CUI B Y, HAN M M, et al.Puerarin inhibits NHE1 activity by interfering with the p38 pathway and attenuates mitochondrial damage induced by myocardial calcium overload in heart failure rats [J].Acta Biochim Biophys Sin, 2024, 56 (2): 270-279.DOI: 10.3724/abbs.2023269.
- [15] 孙盼盼, 金鑫.葛根素治疗高血压效果的meta分析 [J].齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38 (13): 1492-1497.DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2017.13.002.
- [16] JENNINGS R B, SOMMERS H M, SMYTH G A, et al.Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the

- dog [J]. *Arch Pathol*, 1960, 70: 68–78.
- [17] ZWEIER J L, TALUKDER M A. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70 (2): 181–190. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.02.025.
- [18] ZHOU G X, PENG Y C, GUO M Y, et al. Esomeprazole inhibits endoplasmic reticulum stress and ameliorates myocardial ischemia–reperfusion injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 627: 84–90. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.08.013.
- [19] LU Y, CHEN K Y, ZHAO W, et al. Magnetic vagus nerve stimulation alleviates myocardial ischemia–reperfusion injury by the inhibition of pyroptosis through the M2AChR/OGDHL/ROS axis in rats [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21 (1): 421. DOI: 10.1186/s12951-023-02189-3.
- [20] ZHOU Y X, ZHANG H, PENG C. Puerarin: a review of pharmacological effects [J]. *Phytother Res*, 2014, 28 (7): 961–975. DOI: 10.1002/ptr.5083.
- [21] HUANG W J, WEN J, LI T, et al. The protective effect of puerarin on myocardial infarction reperfusion injury (MIRI): a meta-analysis of randomized studies in rat models [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1700–1706. DOI: 10.12659/MSM.894312.
- [22] XIE R Q, DU J, HAO Y M. Myocardial protection and mechanism of Puerarin Injection on patients of coronary heart disease with ischemia/reperfusion [J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2003, 23 (12): 895–897.
- [23] LI X Y, MA N, XU J P, et al. Targeting ferroptosis: pathological mechanism and treatment of ischemia–reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1587922. DOI: 10.1155/2021/1587922.
- [24] TIAN K J, YANG Y, ZHOU K, et al. The role of ROS–induced pyroptosis in CVD [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1116509. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1116509.
- [25] XU H X, PAN W, QIAN J F, et al. MicroRNA–21 contributes to the puerarin–induced cardioprotection via suppression of apoptosis and oxidative stress in a cell model of ischemia/reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20 (1): 719–727. DOI: 10.3892/mmr.2019.10266.
- [26] CAI S A, HOU N, ZHAO G J, et al. Nrf2 is a key regulator on puerarin preventing cardiac fibrosis and upregulating metabolic enzymes UGT1A1 in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 540. DOI: 10.3389/fphar.2018.00540.
- [27] FAROKHIAN A, RAJABI A, SHEIDA A, et al. Apoptosis and myocardial infarction: role of ncRNAs and exosomal ncRNAs [J]. *Epigenomics*, 2023, 15 (5): 307–334. DOI: 10.2217/epi-2022-0451.
- [28] KANG P M, IZUMO S. Apoptosis in heart: basic mechanisms and implications in cardiovascular diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2003, 9 (4): 177–182. DOI: 10.1016/s1471-4914(03)00025-x.
- [29] 张玲, 许薇, 孙媛. 葛根素对糖尿病大鼠心功能及心肌细胞内钙离子的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (6): 532–535.
- [30] QIAN Y, LI Z, HUANG L, et al. Blocking effect of puerarin on calcium channel in isolated guinea pig ventricular myocytes [J]. *Chin Med J*, 1999, 112 (9): 787–789.
- [31] BAI Y, WU J J, YANG Z Y, et al. Mitochondrial quality control in cardiac ischemia/reperfusion injury: new insights into mechanisms and implications [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39 (1): 33–51. DOI: 10.1007/s10565-022-09716-2.
- [32] WANG Y S, LI B Y, XING Y F, et al. Puerarin ameliorated PCOS through preventing mitochondrial dysfunction dependent on the maintenance of intracellular calcium homeostasis [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72 (6): 2963–2976. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c06361.
- [33] CHEN Z Q, ZHOU Y, HUANG J W, et al. Puerarin pretreatment attenuates cardiomyocyte apoptosis induced by coronary microembolization in rats by activating the PI3K/Akt/GSK–3 β signaling pathway [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25 (2): 147–157. DOI: 10.4196/kjpp.2021.25.2.147.
- [34] GÓMEZ–VIRGILIO L, SILVA–LUCERO M D, FLORES–MORELOS D S, et al. Autophagy: a key regulator of homeostasis and disease: an overview of molecular mechanisms and modulators [J]. *Cells*, 2022, 11 (15): 2262. DOI: 10.3390/cells11152262.
- [35] AGHAEI M, MOTALLEBNEZHAD M, GHORGHANLU S, et al. Targeting autophagy in cardiac ischemia/reperfusion injury: a novel therapeutic strategy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (10): 16768–16778. DOI: 10.1002/jcp.28345.
- [36] MATSUI Y, TAKAGI H, QU X P, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP–activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy [J]. *Circ Res*, 2007, 100 (6): 914–922. DOI: 10.1161/01.RES.0000261924.76669.36.
- [37] TANG H X, SONG X D, LING Y N, et al. Puerarin attenuates myocardial hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting autophagy via the Akt signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15 (6): 3747–3754. DOI: 10.3892/mmr.2017.6424.
- [38] HAN Y H, WANG H L, WANG Y, et al. Puerarin protects cardiomyocytes from ischemia–reperfusion injury by upregulating lncRNA ANRIL and inhibiting autophagy [J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 385 (3): 739–751. DOI: 10.1007/s00441-021-03463-2.
- [39] MA Y Y, GAI Y, YAN J P, et al. Puerarin attenuates Anoxia/reoxygenation injury through enhancing bcl–2 associated athanogene 3 expression, a modulator of apoptosis and autophagy [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 977–983. DOI: 10.12659/msm.897379.
- [40] SORICE M. Crosstalk of autophagy and apoptosis [J]. *Cells*, 2022, 11 (9): 1479. DOI: 10.3390/cells11091479.
- [41] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron–dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149 (5): 1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [42] LI L, HAO Y, ZHAO Y, et al. Ferroptosis is associated with oxygen–glucose deprivation/reoxygenation–induced Sertoli cell death [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 (5): 3051–3062. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3469.
- [43] DABKOWSKI E R, WILLIAMSON C L, HOLLANDER J M. Mitochondria–specific transgenic overexpression of phospholipid

- hydroperoxide glutathione peroxidase (GPX4) attenuates ischemia/reperfusion-associated cardiac dysfunction [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45 (6): 855–865.DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.06.021.
- [44] HOU N, CAI B, OU C W, et al.Puerarin-7-O-glucuronide, a water-soluble puerarin metabolite, prevents angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by reducing oxidative stress [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2017, 390 (5): 535–545.DOI: 10.1007/s00210-017-1353-8.
- [45] LIU B, ZHAO C X, LI H K, et al.Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497 (1): 233–240.DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.061.
- [46] TANG L J, LUO X J, TU H, et al.Ferroptosis occurs in phase of reperfusion but not ischemia in rat heart following ischemia or ischemia/reperfusion [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394 (2): 401–410.DOI: 10.1007/s00210-020-01932-z.
- [47] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J.Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages [J]. *Nature*, 1992, 358 (6382): 167–169.DOI: 10.1038/358167a0.
- [48] COOKSON B T, BRENNAN M A.Pro-inflammatory programmed cell death [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9 (3): 113–114. DOI: 10.1016/s0966-842x(00)01936-3.
- [49] BOUCHER D, MONTELEONE M, COLL R C, et al.Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity [J]. *J Exp Med*, 2018, 215 (3): 827–840.DOI: 10.1084/jem.20172222.
- [50] TOLDO S, ABBATE A.The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21 (4): 219–237.DOI: 10.1038/s41569-023-00946-3.
- [51] KAWAGUCHI M, TAKAHASHI M, HATA T, et al.Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2011, 123 (6): 594–604.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982777.
- [52] QIU Z, HE Y H, MING H, et al.Lipopolysaccharide (LPS) aggravates high glucose- and hypoxia/reoxygenation-induced injury through activating ROS-dependent NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in H9C2 cardiomyocytes [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 8151836.DOI: 10.1155/2019/8151836.
- [53] SUN S C, GONG D F, LIU R Q, et al.Puerarin inhibits NLRP3-caspase-1-GSDMD-mediated pyroptosis via P2X7 receptor in cardiomyocytes and macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (17): 13169.DOI: 10.3390/ijms241713169.
- [54] ZHOU S, LI Y H, HONG Y, et al.Puerarin protects against sepsis-associated encephalopathy by inhibiting NLRP3/Caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway and reducing blood-brain barrier damage [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 945: 175616.DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175616.
- [55] CAI D S, ZHAO Y, YU F.Puerarin ameliorates acute lung injury by modulating NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8 (1): 368.DOI: 10.1038/s41420-022-01137-8.
- [56] PENG Z T, LIU H.Puerarin attenuates LPS-induced inflammatory injury in gastric epithelial cells by repressing NLRP3 inflammasome-mediated apoptosis [J]. *Toxicol In Vitro*, 2022, 81: 105350.DOI: 10.1016/j.tiv.2022.105350.
- [57] LI J J, LI R K, WU X P, et al.An update on the potential application of herbal medicine in promoting angiogenesis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 928817.DOI: 10.3389/fphar.2022.928817.
- [58] CHENG W L, WU P, DU Y Q, et al.Puerarin improves cardiac function through regulation of energy metabolism in Streptozotocin-Nicotinamide induced diabetic mice after myocardial infarction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463 (4): 1108–1114.DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.067.
- [59] ZHOU T T, WANG Z W, GUO M T, et al.Puerarin induces mouse mesenteric vasodilation and ameliorates hypertension involving endothelial TRPV4 channels [J]. *Food Funct*, 2020, 11 (11): 10137–10148.DOI: 10.1039/d0fo02356f.
- [60] NI S Y, ZHONG X L, LI Z H, et al.Puerarin alleviates lipopolysaccharide-induced myocardial fibrosis by inhibiting PARP-1 to prevent HMGB1-mediated TLR4-NF- κ B signaling pathway [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20 (5): 482–491. DOI: 10.1007/s12012-020-09571-9.
- [61] WANG K, ZHU X, ZHANG K, et al.Puerarin inhibits amyloid β -induced NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells via suppressing ROS-dependent oxidative and endoplasmic reticulum stresses [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 357 (2): 335–340.DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.05.030.
- [62] WANG Z K, CHEN R R, LI J H, et al.Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation and the NLRP3 inflammasome: the role of the SIRT1/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89 (Pt B): 107086.DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107086.
- [63] MENG F, GUO B, MA Y Q, et al.Puerarin: a review of its mechanisms of action and clinical studies in ophthalmology [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154465.DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154465.
- [64] XIE X S, DONG Y Z, MU D P, et al.Evaluation on safety of puerarin injection in clinical use [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2018, 43 (19): 3956–3961.DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20180709.008.

(收稿日期: 2023-12-21; 修回日期: 2024-05-15)

(本文编辑: 陈素芳)