

· 中西医结合研究 ·

中药调控沉默信息调节因子1相关信号通路干预心肌缺血再灌注损伤的研究进展



扫描二维码
查看更多

陈嘉敏¹, 沈子豪², 李培洁¹, 肖艺³, 黄益桃⁴

作者单位: 1.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学中西医结合学院 2.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学湘杏学院 3.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学医学院 4.410021湖南省长沙市, 湖南中医药大学第一附属医院毕业后医学教育办公室

通信作者: 肖艺, E-mail: 79520086@qq.com 黄益桃, E-mail: 416783152@qq.com

【摘要】 在我国急性心肌梗死的发病率逐年上升, 而及时疏通阻塞冠状动脉、恢复缺血心肌的血液灌注可以缩小心肌梗死面积, 阻止心肌的进一步损伤。但是再灌注后引发的额外损伤严重限制了临床治疗效果, 成为亟待解决的难题。沉默信息调节因子1 (SIRT1) 是一种组蛋白脱乙酰酶, 可以对核因子E2相关因子2、叉头框蛋白O1等多种下游因子进行调控, 从而抑制心肌细胞的氧化应激、炎症反应以及心肌细胞进一步凋亡、自噬, 起到抗心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 的作用。近年来, 越来越多的中药有效成分被证实可以减轻MIRI。本文对中药通过调控SIRT1相关信号通路干预MIRI的研究进展做一综述, 以期临床采用中药治疗MIRI提供理论支持。

【关键词】 心肌梗死; 心肌再灌注损伤; 中药; 沉默信息调节因子1; 综述

【中图分类号】 R 542.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.177

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Intervention of Myocardial Ischemia Reperfusion Injury by Regulating Silent Information Regulatory Factor 1 Related Signaling Pathway

CHEN Jiamin¹, SHEN Zihao², LI Peijie¹, XIAO Yi³, HUANG Yitao⁴

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

2.Xiangxing College of Hunan University of TCM, Changsha 410208, China

3.Medical College, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

4.Office of Graduate Medical Education, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410021, China

Corresponding author: XIAO Yi, E-mail: 79520086@qq.com; HUANG Yitao, E-mail: 416783152@qq.com

【Abstract】 The incidence of acute myocardial infarction is increasing year by year in China, and timely dredging the occluded coronary artery and restoring blood perfusion of ischemic myocardium can reduce the area of myocardial infarction and prevent further myocardial injury. However, the additional injury caused by reperfusion seriously limits the clinical treatment effect and becomes an urgent problem to be solved. Silent information regulatory factor 1 (SIRT1) is a histone deacetylase and can regulate the expression of nuclear factor erythroid 2-related factor 2, forkhead box protein O1 and many other downstream factors, thereby inhibiting oxidative stress, inflammatory response, and further apoptosis and autophagy of cardiomyocytes, and playing a role in anti-myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI). In recent years, more and more active components of traditional Chinese medicine have been proved to reduce MIRI. This article reviews the research progress of traditional Chinese medicine in the intervention of MIRI by regulating SIRT1 related signaling pathway, in order to provide theoretical support for the clinical use of traditional Chinese medicine in the treatment of MIRI.

【Key words】 Myocardial infarction; Myocardial reperfusion injury; Traditional Chinese drugs; Silent information regulatory factor 1; Review

基金项目: 中医规培重点专业基地建设专项 (医协函〔2020〕485号); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (S202312661006); 湖南省中医药科研课题 (B2023032); 湖南中医药大学校级科研项目 (2022XYLH002)

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 指急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 发生后冠状动脉部分或完全阻塞, 在一定时间又重新获得再通, 但其组织损伤反而呈进行性加重的病理过程^[1]。MIRI 发生机制复杂, 包括氧化应激、炎症反应、内质网应激、细胞凋亡等多个病理生理过程^[2-3]。沉默信息调节因子 1 (silent information regulatory factor 1, SIRT1) 是一种重要的内源性抗凋亡转录因子, 其对心肌有重要的保护作用, 可通过多种机制来抗 MIRI, 包括抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 表达、减轻炎症反应、增加线粒体超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性、抑制氧化应激等^[4]。目前临床上对于 MIRI 的有效治疗方案较少, 而中药治疗 MIRI 具有多靶点调节、整体调节、减轻不良反应、个体化治疗和协同作用等优势, 这使其在 MIRI 的治疗中具有独特的地位和价值^[5]。本文总结了中药通过调控 SIRT1 相关信号通路干预 MIRI 的研究进展, 旨在为临床采用中药治疗 MIRI 提供理论支持。

1 SIRT1/核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶1 (heme oxygenase 1, HO-1) 信号通路

1.1 SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路及其与MIRI的关系

SIRT1 是一种组蛋白脱乙酰酶, 属于 Sirtuin 家族, 具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 依赖性的去乙酰化酶活性, 其能够通过去乙酰化组蛋白和其他蛋白来调节多种生物学过程, 包括基因表达、细胞凋亡、能量代谢和氧化应激等。作为一种重要的信号分子, SIRT1 在细胞代谢、生存、凋亡和衰老等过程中均发挥着关键作用^[6-7]。Nrf2 是一种重要的转录因子, 其在细胞内起着调节氧化应激和抗氧化等作用。当细胞受到氧化应激刺激时, Nrf2 会被激活并转移到细胞核中, 与抗氧化反应元件结合, 从而启动一系列抗氧化基因的转录和表达^[8]。而 HO-1 是一种血红素加氧酶, 是 Nrf2 的下游因子, 其可以将血红素分解为胆绿素、一氧化碳和铁离子等产物, 从而发挥抗氧化、抗炎和细胞保护作用^[9]。在 MIRI 过程中, SIRT1 通过去乙酰化作用激活 Nrf2, 从而增加 HO-1 的表达水平和活性, 起到抗炎、抗氧化应激等作用, 进而保护心肌细胞, 减轻 MIRI^[10]。

1.2 通过调控SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路减轻MIRI的中药单体

橙皮苷是二氢黄酮类的衍生物, 具有抗氧化、抗炎、降压、降胆固醇等作用^[11]。马振旺等^[12]研究发现, 橙皮苷预处理 MIRI 模型大鼠, 可升高大鼠心肌组织中 SIRT1、Nrf2、HO-1、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 的表达水平, 降低乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 活性及肌酸激酶同工酶 (creatine kinase isoenzymes, CK-MB)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的表达水平, 增加 SOD 活性, 提示橙皮苷可以通过激活 SIRT1/Nrf2/HO-1 信号通路抑制氧化应激, 改善心肌细胞代谢水平, 进而减轻 MIRI。

西红花苷已被证实具有多种药理作用, 包括抗血小板聚集、抗血栓形成、降压、保护心肌等^[13]。牛少辉等^[14]

研究结果显示, 西红花苷可以上调 MIRI 模型大鼠心肌组织中 SIRT1、Nrf2、HO-1 mRNA 及其蛋白的表达, 降低 LDH、CK-MB 活性及血清 MDA 水平, 增强心肌抗氧化应激能力, 缩小心肌梗死面积。

甲基莲心碱是从莲心中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱, 具有扩张血管、降压、抗心律失常等作用^[15]。LU 等^[16]研究显示, 甲基莲心碱可上调 H9c2 细胞中 SIRT1、Nrf2、HO-1 的表达, 降低 LDH 活性, 增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 活性, 提示甲基莲心碱可通过激活 SIRT1/Nrf2/HO-1 信号通路而抑制氧化应激并减轻心肌细胞线粒体功能障碍, 降低细胞凋亡率, 发挥心肌保护作用。

水苏碱是益母草的有效活性成分, 具有提高冠状动脉和心肌血流量、改善微循环、减慢心率、减少心排血量及抗血小板聚集等作用, 有望成为心血管疾病的治疗药物^[17]。ZHU 等^[18]实验发现, 水苏碱可上调 H9c2 细胞 SIRT1、Nrf2、HO-1 的表达, 降低 MDA 含量, 增加 SOD 活性, 降低 LDH 活性, 提示水苏碱可通过激活 SIRT1/Nrf2/HO-1 信号通路而抑制氧化应激和细胞凋亡, 进而减轻 MIRI。

安石榴苷是中成药阿那日五味散的重要成分, 具有丰富的药理作用^[19]。YU 等^[20]实验证实, 安石榴苷可增强 MIRI 大鼠心脏功能, 缩小心肌梗死面积, 上调 SIRT1、Nrf2、HO-1 的表达, 降低 Caspase-3 裂解水平及心肌细胞中诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、白介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、I κ B 激酶抑制剂 β (inhibitor of I κ B kinase-beta, IKK- β)、NF- κ B 表达水平, 提示安石榴苷可通过激活 SIRT1/Nrf2/HO-1 信号通路而抑制心肌细胞氧化应激和炎症反应, 进而保护心肌细胞。

异鼠李素是一种从药用植物中分离、提纯得到的天然产物, 可抗肿瘤、抗心肌缺血^[21]。ZHAO 等^[22]研究发现, 异鼠李素可剂量依赖性地保护 H9c2 细胞免受 MIRI, 其通过上调 SIRT1、Nrf2、HO-1 的表达和降低 LDH 活性及增加 SOD 活性而发挥上述作用, 且在剂量为 25 μ mol/L 时效果最佳。

2 SIRT1/叉头框蛋白O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 信号通路

2.1 SIRT1/FoxO1信号通路及其与MIRI的关系

FoxO1 是人体内的一种重要转录因子, 可以调节一系列基因的表达, 如 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、IL-1 β 等, 这些基因涉及细胞周期控制、细胞凋亡、自噬和代谢等过程^[23]。在氧化应激过程中, FoxO1 被乙酰化成 Ac-FoxO1, 从而加速心肌纤维化, 损伤心肌细胞。而 SIRT1 可以去乙酰化 Ac-FoxO1, 升高 FoxO1 含量, 抑制心肌细胞纤维化, 减轻氧化应激和炎症反应, 进而达到保护心肌细胞的作用^[24]。CHEN 等^[25]研究发现, 下调 SIRT1 活性可上调 FoxO1 表达并促进 ROS 生成, 从而加剧心肌细胞的氧化应激和自噬, 这从反面证实了激活 SIRT1/FoxO1 信号通路可减轻氧化应激, 达到抑制 MIRI 的作用。

2.2 通过调控SIRT1/FoxO1信号通路减轻MIRI的中药单体

葛根素是从野葛、甘葛藤中提取出来的天然黄酮苷,具有明确的抗氧化、保护心脑血管的作用^[26]。王子宽等^[27]研究发现,葛根素能够缩小MIRI大鼠心肌梗死面积,上调SIRT1活性、Bcl-2表达,降低Ac-FoxO1、LDH水平及Bax表达,减少心肌细胞凋亡,从而减轻MIRI。张春艳等^[28]通过分子对接和动态模拟实验进一步证实,葛根素减轻MIRI的潜在靶点是SIRT1,揭示葛根素可通过改变SIRT1活性调控铁死亡,从而抑制心肌细胞的进一步损伤。

松果菊苷提取自松果菊,常作为抗衰老药物,近年研究发现,其具有抗氧化、抗炎等药理作用^[29]。王国涛等^[30]研究结果显示,接受松果菊苷预处理的MIRI大鼠心肌梗死面积缩小,LDH、肌酸激酶(creatine kinase, CK)含量及心肌细胞凋亡率下降, SIRT1表达升高, FoxO1表达降低,提示松果菊苷可通过激活SIRT1/FoxO1信号通路而减轻MIRI。

和厚朴酚是从厚朴中提取出来的有效成分,其具有一定抗氧化、抑制炎症反应的作用^[31]。马静等^[32]研究发现,和厚朴酚可通过激活SIRT1/FoxO1信号通路升高SIRT1表达,降低FoxO1、TNF- α 、IL-1 β 表达,从而缓解MIRI小鼠心肌细胞凋亡程度,抑制炎症反应,发挥心肌保护作用。

中草药天麻可以清除过量自由基,具有抗炎、抗氧化及改善血液循环的作用,而发挥这些作用的主要成分是天麻素^[33]。李胜军等^[34]研究证实,天麻素可以上调MIRI大鼠心肌组织SIRT1表达,降低Ac-FoxO1、CK-MB、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn) I水平,从而减轻MIRI。

淫羊藿次苷II是淫羊藿苷的重要活性成分,已被证实可以降低心肌细胞凋亡率,保护心功能^[35]。龚慧琴等^[36]研究结果显示,接受淫羊藿次苷II预处理的MIRI大鼠心肌组织SIRT1、Bcl-2表达上升, Ac-FoxO1、Bax、Caspase-3表达降低,心肌组织炎症损伤减轻,心肌细胞凋亡减少。

氧化芍药苷是芍药的主要成分。WANG等^[37]研究显示,氧化芍药苷可促进MIRI模型H9c2细胞中SIRT1的表达,抑制FoxO1、CK-MB、cTnT、cTnI的表达,提示氧化芍药苷可通过激活SIRT1/FoxO1信号通路而减轻MIRI。

3 SIRT1/NF- κ B信号通路

3.1 SIRT1/NF- κ B信号通路及其与MIRI的关系

NF- κ B是一种重要的转录因子,其通常以同源或异源二聚体非活性形式存在于各类细胞的胞质中。当细胞受到各种刺激后, I κ B激酶被激活,导致NF- κ B的抑制蛋白I κ B发生磷酸化、泛素化并最终被降解,从而释放更多的NF- κ B二聚体。而NF- κ B二聚体可通过各种翻译后的修饰作用被进一步激活并转移到细胞核中,从而促进炎症因子的生成^[38]。在MIRI过程中, SIRT1可以通过抑制NF- κ B乙酰化水平而阻止NF- κ B进入细胞核内,使得NF- κ B转录活性下降,从而减少炎症因子TNF- α 、IL-6的产生,抑制心肌细胞过度的炎症反应,进而减轻心肌细胞受损程度^[39]。

3.2 通过调控SIRT1/NF- κ B信号通路减轻MIRI的中药单体

丹参素是丹参的主要有效成分,研究证明,其在急性脑梗死、冠心病及心绞痛的治疗中有着良好的疗效^[40]。韩

晓娟等^[41]研究发现,丹参素可有效提高MIRI大鼠心肌组织SIRT1、Bcl-2的表达,抑制NF- κ B、TLR4、Caspase-3、IL-6、TNF- α 的表达,从而抑制心肌细胞炎症因子生成,缩小心肌梗死面积。

姜黄素是从姜的根茎中提取而来,具有抗炎、抗氧化、防治糖尿病等功效^[42]。王琛等^[43]研究证明,姜黄素可通过激活SIRT1/NF- κ B信号通路而上调MIRI大鼠SIRT1、Bcl-2表达,下调NF- κ B、高迁移率族蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6表达,从而抑制炎症反应,减轻心肌组织损伤。

丹酚酸B具有活血化瘀、通经活络功效,主治疗血阻滞经络所致的缺血性脑卒中、半身肢体麻木、运动不遂、口眼歪斜等^[44]。刘伟^[45]研究发现,丹酚酸B预处理可改善MIRI大鼠的心肌损伤标志物和炎症相关因子〔升高SIRT1,降低CK-MB、LDH、HMGB1、TNF- α 、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor pyrin domain-containing 3, NLRP3)、IL-18、IL-1 β 、Bcl-2、TLR4、Bax、NF- κ B〕的水平,从而改善大鼠心功能,提示丹酚酸B发挥作用可能与SIRT1/NF- κ B信号通路有关。

木犀草素是一种天然黄酮类化合物,存在于多种植物中,具有多种药理活性,如消炎、抗过敏、降尿酸、抗肿瘤等,临床主要将其用于止咳、祛痰、消炎、降尿酸^[46]。ZHAO等^[47]实验发现,采用木犀草素预处理MIRI大鼠后其心肌细胞SIRT1表达升高, NF- κ B、LDH、CK-MB、NLRP3表达降低。

桦木醇是从白桦树皮中提取而来,具有消炎、抗病毒、抑制头发纤维中蛋白质溶解、改善受损头发光泽、促进头发生长等作用,广泛应用于食品、化妆品以及医疗行业^[48]。YU等^[49]研究显示,桦木醇可缩小MIRI大鼠心肌梗死面积,上调SIRT1、SOD、GSH表达,降低NF- κ B、LDH、CK-MDA、NLRP3水平,提示桦木醇可通过激活SIRT1/NF- κ B信号通路来保护心肌细胞。

白藜芦醇是一种天然多酚类化合物,具有多种药理作用,包括抗氧化、抗炎、保护心血管等,可以调节血液中胆固醇水平,抑制血块形成并黏附于血管壁,从而减轻心血管疾病的发生和发展,其也是目前发现的效果最显著的SIRT1激动剂^[50]。陈婷婷等^[51]研究发现,白藜芦醇可以提高MIRI大鼠SIRT1水平,同时抑制内质网应激蛋白活性〔降低葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78, GRP78)、C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)表达〕,减轻MIRI。王瑞等^[52]研究结果显示,白藜芦醇可以上调MIRI大鼠SIRT1,降低NF- κ B、LDH、CK-MB、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)水平,从而减轻炎症反应,改善大鼠心功能,缩小心肌梗死面积,进而起到抑制MIRI的作用。

4 SIRT1/AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路

4.1 SIRT1/AMPK信号通路及其与MIRI的关系

SIRT1/AMPK信号通路是细胞代谢调控的重要部分。AMPK是一种能量感受器,当细胞内AMP/ATP比值升高时,

AMPK被激活,从而启动一系列代谢反应,如促进脂肪酸氧化、抑制蛋白合成等,以恢复细胞的能量平衡^[53]。研究表明,SIRT1和AMPK之间可以互相影响,SIRT1可以通过去乙酰化作用激活AMPK,从而增强其代谢调控功能,同时,AMPK也可以调控SIRT1的活性,形成正反馈调节机制^[54]。当MIRI发生时,SIRT1和AMPK可以被激活并通过调控多种下游效应器来减轻MIRI,包括叉头框蛋白O3a(forkhead box protein O3a, FoxO3a)、p53等。这些转录因子和蛋白在细胞代谢、线粒体生物发生、抗氧化应激以及细胞凋亡等方面发挥关键作用,可以通过抑制氧化应激和细胞凋亡来保护心肌细胞^[55]。

4.2 通过调控SIRT1/AMPK信号通路减轻MIRI的中药单体

白杨素是从中药材木蝴蝶中提取出来的黄酮类化合物,具有抗辐射、抗凝血、抗炎等作用^[56]。刘永政等^[57]使用白杨素对MIRI大鼠进行预处理,结果显示,白杨素组SIRT1、AMPK、SOD表达水平高于模型组,CK、CK-MB、cTnI、MDA、ROS表达水平低于模型组,提示白杨素可通过激活SIRT1/AMPK信号通路来改善心肌细胞ATP代谢,起到保护受损心肌的作用。

丹参酮II A是中药材丹参的主要活性成分,具有保护血管内皮细胞、改善微循环、抗炎、抗感染等作用,可以辅助治疗心绞痛、冠状动脉粥样硬化、AMI等^[40]。张磊磊等^[58]研究显示,丹参酮II A预处理可提高MIRI模型大鼠心肌细胞活性,上调SIRT1、AMPK、SOD、IL-4、IL-10表达,降低TNF- α 、IL-17、LDH、MDA表达,提示丹参酮II A可通过激活SIRT1/AMPK信号通路来抑制氧化应激及炎症反应,从而减轻MIRI。

山楂酸是一种五环三萜酸,存在于多种天然植物中,特别是山楂、红枣。近年来研究发现,山楂酸具有抗癌、抗氧化、抗糖尿病等多种生物活性^[59]。WANG等^[60]研究发现,山楂酸可以上调MIRI大鼠左心室组织中SIRT1和AMPK活性,从而抑制受损心肌的氧化应激,阻止心肌细胞凋亡。

牛蒡苷元已被证实具有减轻心肌梗死损伤的作用^[61],然而其抗心肌梗死的具体机制尚不明确。LIU等^[54]通过构建MIRI模型大鼠发现,牛蒡苷元可通过激活AMPK/SIRT1信号通路增强SOD活性,下调NF- κ B、MDA表达,减轻心肌组织氧化应激、炎症反应和降低细胞凋亡水平,缩小心肌梗死面积,从而发挥心肌保护作用。

小檗碱是从中药黄连中分离出的一种季铵生物碱,是黄连抗菌的主要有效成分,目前主要用于治疗肠炎、痢疾等^[62]。HUANG等^[63]研究发现,小檗碱可降低H9c2细胞SIRT1、磷酸化AMPK、Bcl-2/腺病毒E1B19kD相互作用蛋白3(Bcl-2/adenovirus E1B-19 kDa-interacting protein 3, BNIP3)、Beclin-1、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物(mammalian target of rapamycin complex, mTORC) 2表达水平,从而发挥抗MIRI的作用。

5 SIRT1/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 γ coactivator 1 α , PGC-1 α)信号通路

5.1 SIRT1/PGC-1 α 信号通路及其与MIRI的关系

PGC-1 α 是SIRT1的一个重要下游靶点,在维持心脏代谢

过程中发挥重要作用^[64]。PGC-1 α 可以与过氧化物酶体增殖物激活受体 α 受体、核呼吸因子(nuclear respiratory factor, Nrf) 1/2等多种转录因子结合,并增强线粒体氧化磷酸化以及脂肪酸氧化能力,保护线粒体功能,进而提高机体抗氧化应激能力^[65]。PGC-1 α 的活性还可以被乙酰化修饰调节,SIRT1被激活后可以通过去乙酰化PGC-1 α 而增加ROS的活性,从而抑制机体的氧化应激,保护心肌细胞。左新华等^[66]研究发现,SIRT1/PGC-1 α 信号通路被激活后AMI大鼠的氧化应激被明显抑制。牟婷^[65]研究显示,益心方可以通过激活SIRT1/PGC-1 α 信号通路而抑制MIRI大鼠体内的氧化应激,减少心肌细胞凋亡。

5.2 通过调控SIRT1/PGC-1 α 信号通路减轻MIRI的中药单体

人参皂苷Rc是云南白药的有效成分,黄清霞^[67]研究发现,人参皂苷Rc预处理可增加H9c2细胞中SIRT1、PGC-1 α 、Nrf2、Nrf1表达水平及Bcl-2/Bax比值,促进心肌细胞线粒体功能和能量的生成,从而保护心肌细胞。HUANG等^[68]研究亦显示,人参皂苷Rc可促进心肌细胞中ATP的产生、葡萄糖的摄取以及提高己糖激酶I/II和线粒体丙酮酸载体I/II的水平,提示人参皂苷Rc可通过SIRT1减少PGC1 α 乙酰化,抑制心肌细胞线粒体损伤和凋亡,进而保护心肌细胞。

香青兰总黄酮是香青兰中的一类天然黄酮类活性成分。李闯等^[69]研究发现,香青兰总黄酮可上调MIRI模型大鼠心肌组织AMPK、PGC-1 α 、SIRT1表达,增加血清SOD活性,降低血清MDA水平,提示香青兰总黄酮可通过调控SIRT1/PGC-1 α 信号通路减轻心肌氧化应激,减轻MIRI。

补骨脂酚是一种从豆科植物补骨脂的种子中分离出来的单萜酚,对肝脏、皮肤等具有保护作用。周亚军^[70]研究发现,补骨脂酚可提高MIRI模型大鼠心肌组织SIRT1、PGC-1 α 、Bcl-2表达,降低Bax表达,提示补骨脂酚可通过调控SIRT1/PGC-1 α 信号通路抑制细胞凋亡。

槲皮素已被研究可以上调SIRT1的表达,从而发挥抗炎、抗氧化的作用^[71]。刘振华等^[72]研究证实,槲皮素干预MIRI大鼠后其心肌组织紧密连接蛋白1(zonula occludens 1, ZO-1)、肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)表达升高,提示槲皮素可通过调控SIRT1活性而改变内皮细胞间的缝隙连接,降低内皮细胞屏障通透性,从而保护心肌细胞。TANG等^[73]研究结果显示,采用槲皮素预处理MIRI模型大鼠后其心肌组织SIRT1、PGC-1 α 和Bcl-2表达增加,Bax表达下降,提示槲皮素可通过调控SIRT1/PGC-1 α 信号通路改善MIRI诱导的心肌细胞凋亡,保护心肌细胞。

田蓟苷是从香青兰中提取的一种黄酮类单体化合物,TIAN等^[74]研究显示,田蓟苷能减轻MIRI模型大鼠心肌梗死程度,改善心肌病理形态,升高SIRT1、PGC-1 α 、AMPK mRNA及其蛋白表达,提高NAD含量,增强SOD活性,降低ROS、MDA水平,提示田蓟苷可通过调控SIRT1/PGC-1 α 信号通路改善线粒体能量代谢,抑制氧化应激,从而减轻MIRI。

6 其他信号通路

PI3K/Akt信号通路已被证实调控细胞凋亡过程中发挥着重要作用,而SIRT1可以通过去乙酰化功能调控PI3K/Akt

信号通路中相关蛋白的磷酸化过程,从而达到抗MIRI作用^[75]。人参皂苷Rb提取自人参的根部,其具有抑制子宫收缩、舒张大血管、促进蛋白合成等药理作用^[76]。徐华丽等^[77]研究显示,人参皂苷Rb2可以上调MIRI大鼠心肌组织中SIRT1表达及PI3K、Akt磷酸化水平,降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、p53表达,从而抑制炎症反应,降低心肌细胞凋亡指数,提示人参皂苷Rb2可通过调控SIRT1/PI3K/Akt信号通路而发挥对心肌细胞的保护作用。

近年来,有研究证实,miR-433、miR-34a有望成为未来治疗心血管疾病的重要靶点^[78-79],可以通过调控SIRT1的表达而发挥心肌保护作用。川陈皮素具有抗血细胞凝集、抗血栓形成、抗癌、抗真菌、抗炎、抗过敏、抗胆碱酯酶和抗癫痫作用^[80]。CHEN等^[81]研究显示,川陈皮素可通过调节SIRT1/miR-433信号通路来抑制细胞凋亡,从而减轻MIRI,提示SIRT1可能是治疗MIRI的潜在药物。辣椒素是一种具有降低人体血脂生成率、提高心肌收缩力的酚类化合物,有研究显示,其能够特异性激活辣椒素受体,从而发挥心肌保护作用^[82-83]。刘钰等^[79]研究发现,采用辣椒素干预MIRI大鼠后其心肌组织SIRT1、Bcl-2表达升高,miR-34a、TNF- α 、

IL-1 β 、IL-6、CK-MB、cTnI、LDH、Caspase-3、Bax表达降低,提示辣椒素抑制炎症反应、细胞凋亡的作用可能与SIRT1/miR-34a信号通路有关。

7 小结与展望

目前,关于MIRI的病理生理机制仍处于探索阶段,其涉及多种因素、多条通路的交互作用,尚未形成定论。但近年来中医药以其独特的理论体系和治疗策略,在MIRI的治疗中展现出独特的优势。中药能够通过多靶点、多途径的综合调控作用精准干预MIRI的病理过程,其个体化、整体性的治疗理念日益受到医学界的重视。本文总结了中药通过调控SIRT1相关信号通路干预MIRI的作用机制及其靶点,见表1,以期加强临床对中药抗MIRI的认识。

尽管现有研究已经取得了一定的进展,但仍存在一些不足之处,即目前的研究大多处于动物实验阶段,尚未能在临床上取得显著成果和反馈,同时药物的有效性和安全性也还有待更加深入的考察。而且中药种类繁多,但目前的研究主要集中在已经证实有效的中药苷类提取物方面,仍有许多其他中药值得进一步探索。此外,中医强调辨证施治和整体观念,但目前针对多靶点、多成分的复方研究相对较少。随着

表1 中药通过调控SIRT1相关信号通路干预MIRI的作用机制及其靶点

Table 1 Mechanisms and targets of effective extracts of traditional Chinese medicine in the intervention of MIRI by regulating SIRT1-related signaling pathways

信号通路	中药单体	单体分类	模型	作用机制	相关因子	参考文献
SIRT1/Nrf2/HO-1	橙皮苷	二氢黄酮类	MIRI模型大鼠	抑制氧化应激	SIRT1、Nrf2、HO-1、LDH、CK-MB、MDA、SOD、GSH、4-HNE	[12]
	西红花苷	胡萝卜素类	MIRI模型大鼠	抑制氧化应激	SIRT1、Nrf2、HO-1、LDH、CK-MB、MDA	[14]
	甲基莲心碱	双苄基异喹啉类生物碱	H9c2细胞	抑制氧化应激、细胞凋亡	SIRT1、Nrf2、HO-1、LDH、ROS	[16]
	水苏碱	吡咯生物碱	H9c2细胞	抑制氧化应激、细胞凋亡	SIRT1、Nrf2、HO-1、MDA、SOD、LDH	[18]
	安石榴苷	多酚类	MIRI模型大鼠	抑制氧化应激、炎症反应	SIRT1、Nrf2、HO-1、Caspase-3、iNOS、IL-6、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1、IKK- β 、NF- κ B	[20]
	异鼠李素	黄酮类	H9c2细胞	抑制氧化应激、细胞凋亡	SIRT1、Nrf2、HO-1、LDH、SOD	[22]
SIRT1/FoxO1	葛根素	黄酮类	MIRI模型大鼠	抑制细胞凋亡	SIRT1、FoxO1、LDH、Bax、Bcl-2	[27]
	松果菊苷	苯乙醇苷类	MIRI模型大鼠	抑制细胞凋亡	SIRT1、FoxO1、LDH、CK	[30]
	和厚朴酚	木脂素类	MIRI模型大鼠	抑制细胞凋亡、炎症反应	SIRT1、FoxO1、TNF- α 、IL-1 β	[32]
	天麻素	酚苷类	MIRI模型大鼠	抑制炎症反应	SIRT1、FoxO1、CK-MB、cTnI	[34]
	淫羊藿次苷II	黄酮类	MIRI模型大鼠	抑制细胞凋亡、炎症反应	SIRT1、Ac-FoxO1、Bax、Bcl-2、Caspase-3	[36]
	氧化芍药苷	单帖糖苷类	H9c2细胞	抑制细胞凋亡	SIRT1、FoxO1、CK-MB、cTnT、cTnI	[37]
SIRT1/NF- κ B	丹参素	苯丙酸类	MIRI模型大鼠	抑制细胞凋亡、炎症反应	SIRT1、TLR4、NF- κ B、Caspase-3、Bcl-2、IL-6、TNF- α	[41]
	姜黄素	酚类	MIRI模型大鼠	抑制炎症反应	SIRT1、NF- κ B、Bcl-2、HMGB1、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6	[43]
	丹酚酸B	菲醌类	MIRI模型大鼠	抑制细胞凋亡、炎症反应	SIRT1、LDH、CK-MB、HMGB1、TNF- α 、NLRP3、IL-18、IL-1 β 、Bcl-2、TLR4、Bax、NF- κ B	[45]
	木犀草素	黄酮类	MIRI模型大鼠	抑制炎症反应	SIRT1、NF- κ B、LDH、CK-MB、NLRP3	[47]
	桦木醇	五环三萜类	MIRI模型大鼠	抑制炎症反应	SIRT1、NF- κ B、LDH、SOD、GSH、CK、MDA、NLRP3	[49]
	白藜芦醇	多酚类	MIRI模型大鼠	抑制内质网应激、炎症反应	SIRT1、NF- κ B、GRP78、CHOP、LDH、CK-MB、MPO	[51-52]
SIRT1/AMPK	白杨素	黄酮类	MIRI模型大鼠	抑制氧化应激	SIRT1、AMPK、SOD、CK、CK-MB、cTnI、MDA、ROS	[57]
	丹参酮IIA	醌类	H9c2细胞	抑制氧化应激、炎症反应	SIRT1、AMPK、SOD、IL-4、IL-10、TNF- α 、IL-17、LDH、MDA	[58]
	山楂酸	五环三萜类	MIRI模型大鼠	抑制氧化应激、细胞凋亡	SIRT1、AMPK	[60]
	牛蒡苷元	木脂素类	MIRI模型大鼠	抑制氧化应激、炎症反应、细胞凋亡	SIRT1、AMPK、SOD、NF- κ B、MDA	[54]
	小檗碱	季铵碱类异喹啉生物碱	H9c2细胞	抑制自噬	SIRT1、AMPK、BNIP3、Beclin-1、mTORC2	[63]

(续表1)

信号通路	中药单体	单体分类	模型	作用机制	相关因子	参考文献
SIRT1/PGC-1 α	人参皂苷Rc	四环三萜类	H9c2细胞	抑制氧化应激、细胞凋亡	SIRT1、PGC-1 α 、Nrf2、Nrf1、Bcl-2、Bax	[67]
	香青兰总黄酮	黄酮类	MIRI模型大鼠	抑制氧化应激	AMPK、PGC-1 α 、SIRT1、SOD、MDA	[69]
	补骨脂酚	异戊二烯基酚萜类	MIRI模型大鼠	抑制细胞凋亡	SIRT1、PGC-1 α 、Bcl-2、Bax	[70]
	槲皮素	黄酮醇类	MIRI模型大鼠	抑制细胞凋亡	SIRT1、PGC-1 α 、Bcl-2、Bax	[73]
	田蓟苷	咖啡酸类	MIRI模型大鼠	抑制氧化应激	SIRT1、PGC-1 α 、AMPK、NAD、SOD、ROS、MDA	[74]
SIRT1/PI3K/Akt	人参皂苷Rb2	四环三萜类	MIRI模型大鼠	抑制炎症反应、细胞凋亡	SIRT1、PI3K、Akt、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、p53	[77]
SIRT1/miR-433	川陈皮素	黄酮类	H9c2细胞	抑制细胞凋亡	SIRT1、miR-433	[81]
SIRT1/miR-34a	辣椒素	香草酰胺类生物碱	MIRI模型大鼠	抑制炎症反应、细胞凋亡	SIRT1、miR-34a、Bcl-2、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CK-MB、cTnI、LDH、Caspase-3、Bax	[79]

注：SIRT1=沉默信息调节因子1，Nrf2=核因子E2相关因子2，HO-1=血红素加氧酶1，MIRI=心肌缺血再灌注损伤，LDH=乳酸脱氢酶，CK-MB=肌酸激酶同工酶，MDA=丙二醛，SOD=超氧化物歧化酶，GSH=谷胱甘肽，4-HNE=4-羟基壬烯醛，ROS=活性氧，iNOS=诱导型一氧化氮合酶，IL-6=白介素6，TNF- α =肿瘤坏死因子 α ，ICAM-1=细胞间黏附分子1，VCAM-1=血管细胞黏附分子1，IKK- β =I κ B激酶抑制因子 β ，NF- κ B=核因子 κ B，FoxO1=叉头框蛋白O1，CK=肌酸激酶，IL-1 β =白介素1 β ，cTnI=心肌肌钙蛋白I，Ac-FoxO1=乙酰化叉头框蛋白O1，cTnT=心肌肌钙蛋白T，TLR4=Toll样受体4，HMGB1=高迁移率族蛋白1，NLRP3=NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3，IL-18=白介素18，GRP78=葡萄糖调节蛋白78，CHOP=C/EBP同源蛋白，MPO=髓过氧化物酶，AMPK=AMP活化蛋白激酶，IL-4=白介素4，IL-10=白介素10，IL-17=白介素17，mTORC2=哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体2，PGC-1 α =过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α ，Nrf1=核因子E2相关因子1，NAD=烟酰胺腺嘌呤二核苷酸。

医学技术的不断进步，有望出现更多高质量的相关复方研究成果，为开发新型药物和治疗策略提供重要思路。未来医学界对SIRT1的信号特性和调控机制以及中医药有效成分会有越来越深入的剖析，中医药在解决MIRI问题上的潜力和价值将进一步凸显。

作者贡献：陈嘉敏、肖艺、黄益桃进行文章的构思与设计；陈嘉敏、沈子豪、李培洁、肖艺进行文章的可行性分析；陈嘉敏、沈子豪进行资料收集、论文撰写；沈子豪、李培洁进行资料整理；陈嘉敏、李培洁进行论文的修订；肖艺、黄益桃负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

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] 杨燕玲, 董莉, 郑钰凡, 等. 益心方抑制NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J/OL]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024: 1-16. (2024-02-27) [2024-06-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20240227.1332.002.html>.

[2] YU P, LI Y G, FU W W, et al. Panax quinquefolius L. saponins protect myocardial ischemia reperfusion no-reflow through inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 607813. DOI: 10.3389/fphar.2020.607813.

[3] LEISTNER M, SOMMER S, KANOFISKY P, et al. Ischemia time impacts on respiratory chain functions and Ca²⁺-handling of cardiac subsarcolemmal mitochondria subjected to ischemia reperfusion injury[J]. J Cardiothorac Surg, 2019, 14(1): 92. DOI: 10.1186/s13019-019-0911-1.

[4] 张白雪, 王新钰, 李波. SIRT家族在铁死亡介导心血管疾病发生

发展中的作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2024, 64(5): 95-98. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.05.024.

[5] 葛腾, 齐鸿飞, 宁博, 等. 基于miRNA探讨中医药疗法从心肌细胞凋亡角度治疗缺血再灌注损伤[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(11): 14-19. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202210190.

[6] 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. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.10.007.

[7] LIU X Y, CHEN A, LIANG Q C, et al. Spermidine inhibits vascular calcification in chronic kidney disease through modulation of SIRT1 signaling pathway[J]. Aging Cell, 2021, 20(6): e13377. DOI: 10.1111/ace1.13377.

[8] WU Z Y, YANG Z X, LIU L Y, et al. Natural compounds protect against the pathogenesis of osteoarthritis by mediating the NRF2/ARE signaling[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1188215. DOI: 10.3389/fphar.2023.1188215.

[9] 贾素霞, 徐晓敏, 杨慧聪, 等. 中药调控Nrf2/HO-1信号通路干预心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国药房, 2024, 35(1): 124-128. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.01.22.

[10] LI D J, WANG X L, HUANG Q, et al. Cardioprotection of CAPE-oNO₂ against myocardial ischemia/reperfusion induced ROS generation via regulating the SIRT1/eNOS/NF- κ B pathway in vivo and in vitro[J]. Redox Biol, 2018, 15: 62-73. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.023.

[11] 谢琪, 王强, 高淑清, 等. 橙皮苷生物活性作用及机制研究进展[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(1): 13-17. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2020.01.003.

[12] 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.

- [13] 张东梅, 武卫党, 徐晓辉, 等. 西红花苷通过恢复线粒体功能改善大鼠心肌缺血/再灌注损伤的效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(36): 14-17. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202136004.
- [14] 牛少辉, 熊海燕, 栗媛, 等. 西红花苷通过调控SIRT1/Nrf2通路对心肌缺血再灌注大鼠的保护作用[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1323-1327. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.04.051.
- [15] 李连雨, 游秋云, 陈林霖. 甲基莲心碱的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(23): 7862-7873. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.029.
- [16] LU C, JIANG B, XU J, et al. Neferine protected cardiomyocytes against hypoxia/oxygenation injury through SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2023, 37(8): e23398. DOI: 10.1002/jbt.23398.
- [17] 李亚鹏, 李琴, 李莉, 等. 水苏碱调节Hippo-YAP信号通路对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的神经保护作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(2): 213-219.
- [18] ZHU X, WU Y B, ZHANG X G, et al. Stachydrine ameliorates hypoxia reoxygenation injury of cardiomyocyte via enhancing SIRT1-Nrf2 pathway [J]. J Cardiothorac Surg, 2023, 18(1): 265. DOI: 10.1186/s13019-023-02363-6.
- [19] 张晓霞, 马强, 陈振东, 等. 安石榴苷及石榴植物药的研究进展[J]. 中国药物经济学, 2023, 18(7): 114-117. DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2023.07.024.
- [20] YU L M, DONG X, XUE X D, et al. Protection of the myocardium against ischemia/reperfusion injury by punicalagin through an SIRT1-NRF-2-HO-1-dependent mechanism [J]. Chem Biol Interact, 2019, 306: 152-162. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.05.003.
- [21] 段仁鹏. 异鼠李素通过下调Notch1通路抑制HepG2细胞的增殖并诱导其凋亡[J]. 中国处方药, 2024, 22(2): 76-79. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2024.02.021.
- [22] ZHAO T T, YANG T L, GONG L, et al. Isorhamnetin protects against hypoxia/reoxygenation-induced injury by attenuating apoptosis and oxidative stress in H9c2 cardiomyocytes [J]. Gene, 2018, 666: 92-99. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.009.
- [23] 叶继章, 罗经宏. 老年慢性心衰患者血清FOXO1、IL-6、CRP、Hey水平与抑郁程度的关系[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(6): 1465-1468. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2023.06.063.
- [24] 户小均, 黄丹, 苏维, 等. 虎杖苷调节Sirt1-FoxO1信号通路对高糖诱导的心肌细胞焦亡的影响[J]. 心脏杂志, 2024, 36(1): 7-12. DOI: 10.12125/j.chj.202304122.
- [25] CHEN M Q, YAO K W, LIU Z J, et al. Xuefu Zhuyu oral liquid (血府逐瘀口服液) prevents apoptosis of ischemic myocardium cells in rats by regulating SIRT1 and its pathway-related genes [J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(6): 442-447. DOI: 10.1007/s11655-019-3076-9.
- [26] 郑小宇, 王威. 葛根素治疗心肌缺血再灌注损伤的机制研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(7): 135-140. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.144.
- [27] 王子宽, 李菁华, 李炜, 等. 葛根素在大鼠心肌缺血再灌注损伤中保护作用及机制研究[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(5): 528-531, 535. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.05.14.
- [28] 张春艳, 曹晓璐, 刘嵩, 等. 基于分子对接和分子动态模拟探讨葛根素缓解大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2024, 53(1): 26-32. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.23.10.006.
- [29] 孙悦, 包旭宏, 刘文伟, 等. 松果菊苷药理作用及机制的研究进展[J/OL]. 天然产物研究与开发, 2023; 1-12. (2023-08-25) [2024-06-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20230824.1151.008.html>.
- [30] 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.
- [31] 魏明豪, 曹屹东, 贾栋, 等. 和厚朴酚通过激活SIRT1/FOXO1信号通路抵抗小鼠脓毒症脑损伤[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(10): 1840-1844. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.10.008.
- [32] 马静, 路胜昔, 景风梅, 等. 和厚朴酚对心肌缺血再灌注损伤小鼠SIRT1/FOXO1通路的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(3): 340-344. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2022.03.21.
- [33] 卢丹, 王媛媛, 张宏方. 天麻有效成分分析及其抗心血管疾病药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(19): 2769-2774. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2023.19.026.
- [34] 李胜军, 周艳华. 天麻素调控sirt1/FOXO1通路对心肌缺血再灌注大鼠的保护作用[J]. 江苏预防医学, 2021, 32(3): 301-304, 377. DOI: 10.13668/j.issn.1006-9070.2021.03.013.
- [35] 杨丹莉. 淫羊藿苷、淫羊藿次苷Ⅱ抗高血压心脏病作用及机制研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [36] 龚慧琴, 周支香, 刘录山, 等. 淫羊藿次苷Ⅱ通过沉默信息调控子1-叉头蛋白O1通路减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(8): 744-749. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2020.08.015.
- [37] WANG K, HU W. Oxypaeoniflorin improves myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the Sirt1/Foxo1 signaling pathway [J]. Acta Biochim Pol, 2020, 67(2): 239-245. DOI: 10.18388/abp.2020_5206.
- [38] 辛紫媛, 靳晓飞, 周晓红, 等. 补阳还五汤通过SIRT1/NF- κ B p65信号通路减轻大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(8): 1454-1462. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2022.08.015.
- [39] 席振创. 瑞舒伐他汀上调Sirt1/NF- κ B信号通路抑制阿霉素心肌损伤的研究[D]. 济南: 济南大学, 2015.
- [40] 杨荣来, 王凤荣. 丹参及其制剂治疗冠心病的药理及机制研究新进展[J/OL]. 中华中医药学刊, 2024; 1-14. (2024-02-26) [2024-03-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20240226.1102.002.html>.
- [41] 韩晓娟, 陈礴, 侯海文. SIRT1/TLR4/NF- κ B在丹参素治疗大鼠心肌梗死的保护作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(4): 443-445. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.04.16.
- [42] 韩拓, 闫保娥, 张静若, 等. 姜黄素在心血管疾病中的作用与新型给药策略研究进展[J]. 药学研究, 2024, 43(5): 461-465, 494. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2024.05.009.
- [43] 王琛, 赵小建, 孟哲, 等. 姜黄素通过调节HMGB1/NF- κ B通

- 路对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(11): 1977-1983. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.11.009.
- [44] 栾玉玲, 张凌霄, 丁新月, 等. 丹酚酸B调节脐带间充质干细胞抗氧化应激能力的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(10): 1434-1437. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.10.009.
- [45] 刘伟. SIRT1信号通路介导丹酚酸B抗心肌缺血再灌注损伤的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [46] 周欣宇, 王翠翠, 张婷, 等. 木犀草素通过Nrf2/HO-1通路诱导耐多柔比星K562/ADR细胞发生铁死亡[J]. 肿瘤, 2023, 43(12): 947-959.
- [47] ZHAO L L, ZHOU Z, ZHU C S, et al. Luteolin alleviates myocardial ischemia reperfusion injury in rats via Sirt1/NLRP3/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106680. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106680.
- [48] 胡志伟. 桦木醇在大鼠体内药代动力学及体外代谢研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2016.
- [49] YU C C, CAI X X, LIU X J, et al. Betulin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats via regulating the Sirt1/NLRP3/NF- κ B signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2021, 44(3): 1096-1107. DOI: 10.1007/s10753-020-01405-8.
- [50] MORADI N, FADAEI R, RASHIDBEYGI E, et al. Evaluation of changing the pattern of CTRP5 and inflammatory markers levels in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(4): 964-969. DOI: 10.1080/13813455.2020.1742164.
- [51] 陈婷婷, 吐尔逊阿依·买买提, 陈思宇, 等. 白藜芦醇调控Sirt1减轻糖尿病心肌缺血再灌注后急性肺损伤相关内质网应激[J]. 陕西中医, 2022, 43(4): 437-441. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2022.04.006.
- [52] 王瑞, 高钊, 张晓东, 等. 白藜芦醇通过调节沉默信息调节因子1通路改善大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(15): 2171-2177. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.15.014.
- [53] 宋辉, 徐玢, 郭伟. 罗氧司特对急性心肌梗死大鼠心肌损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(3): 383-387. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.03.017.
- [54] LIU C Y, ZHOU Y, CHEN T, et al. AMPK/SIRT1 pathway is involved in arctigenin-mediated protective effects against myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 616813. DOI: 10.3389/fphar.2020.616813.
- [55] NIU X W, PU S S, LING C, et al. lncRNA Oip5-As1 attenuates myocardial ischaemia/reperfusion injury by sponging miR-29a to activate the SIRT1/AMPK/PGC1 α pathway [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6): e12818. DOI: 10.1111/cpr.12818.
- [56] 樊荣, 李龙, 乔中原, 等. 白杨素对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织COX-2和NOS表达的影响[J]. 西部中医药, 2022, 35(11): 47-51. DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2022.11.09.
- [57] 刘永政, 刘晓静, 王俊侠, 等. 白杨素通过调控SIRT1/AMPK信号通路对心肌缺血再灌注损伤老年大鼠的干预效果[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(3): 719-722. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.03.052.
- [58] 张磊磊, 谢周良, 权晓强, 等. 丹参酮II A通过miR-155-5p激活SIRT1-AMPK通路改善H9c2心肌细胞缺血/再灌注损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(12): 2507-2512. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.12.008.
- [59] 张林晨, 张小琴, 张俊平. 山楂酸药理作用的研究进展[J]. 药学实践与服务, 2024, 42(5): 185-189. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202307052.
- [60] WANG N, MA Z F, CHEN C, et al. Effects of maslinic acid on cardiac function in ischemia-reperfusion injury rats [J]. *J Investig Med*, 2022, 70(1): 20-28. DOI: 10.1136/jim-2021-001927.
- [61] 姚晓霞, 陈智睿, 雷婧, 等. 牛蒡子苷元调控miR-21对低氧复氧诱导的大鼠心肌细胞焦亡的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(5): 763-768. DOI: 10.7652/jdyxb202205022.
- [62] 南亚楠. 小柴碱对流感病毒导致肺损伤的保护作用及其机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [63] HUANG Z Q, HAN Z H, YE B Z, et al. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762: 1-10. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.028.
- [64] 安方玉, 王霞霞, 颜春鲁, 等. 藤黄健骨胶囊通过SIRT1/PGC-1 α /Nrf2信号通路抑制绝经后骨质疏松大鼠成骨细胞凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(3): 383-392. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2024.02.1330.
- [65] 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, 2023.
- [66] 左新华, 朱光旭, 刘岩. 橙皮素通过调控SIRT1/PGC-1 α 信号通路保护急性心肌梗死大鼠[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(5): 928-933. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.05.021.
- [67] 黄清霞. 基于SIRT1调控线粒体功能的人参皂苷筛选及Rc抗心肌缺血再灌注损伤机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [68] HUANG Q X, SU H, QI B, et al. A SIRT1 activator, ginsenoside Re, promotes energy metabolism in cardiomyocytes and neurons [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(3): 1416-1427. DOI: 10.1021/jacs.0c10836.
- [69] 李闯, 马晓莉, 文志萍, 等. 香青兰总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠氧化应激和线粒体的保护作用[J]. 中成药, 2022, 44(2): 390-395. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.02.010.
- [70] 周亚军. SIRT1信号通路介导补骨脂酚抗心肌缺血再灌注损伤的机制研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [71] 王鹏宇, 张硕, 马官迪, 等. 槲皮素及其衍生物对心肌缺血再灌注损伤的作用机制研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2023, 37(3): 259-263. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2023.03.0259.
- [72] 刘振华, 张艳红, 董杰, 等. 槲皮素通过上调SIRT1降低心肌缺血/再灌注微血管通透性[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(4): 644-651. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.04.009.
- [73] TANG J Y, LU L H, LIU Y, et al. Quercetin improve ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis in vitro and in vivo study via SIRT1/PGC-1 α signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9747-9757. DOI: 10.1002/jcb.28255.

- environment [J]. *J Neurochem*, 2023, 165 (3): 391–412. DOI: 10.1111/jnc.15766.
- [9] HILL M D, GOYAL M, MENON B K, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10227): 878–887. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.
- [10] EREN F, YILMAZ S E. Neuroprotective approach in acute ischemic stroke: a systematic review of clinical and experimental studies [J]. *Brain Circ*, 2022, 8 (4): 172–179. DOI: 10.4103/bc.bc_52_22.
- [11] ELKIND M S V, VELTKAMP R, MONTANER J, et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II): a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Neurology*, 2020, 95 (8): e1091–1104. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010038.
- [12] PALAZZOLO J S, ALE A, HO H, et al. Platelet-targeted thrombolysis for treatment of acute ischemic stroke [J]. *Blood Adv*, 2023, 7 (4): 561–574. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006691.
- [13] SACELEANU V M, TOADER C, PLES H, et al. Integrative approaches in acute ischemic stroke: from symptom recognition to future innovations [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (10): 2617. DOI: 10.3390/biomedicines11102617.
- [14] ZHAO W B, WU C J, DORNBOS D 3rd, et al. Multiphase adjuvant neuroprotection: a novel paradigm for improving acute ischemic stroke outcomes [J]. *Brain Circ*, 2020, 6 (1): 11–18. DOI: 10.4103/bc.bc_58_19.
- [15] XIE Y J, WANG C H. Herb-drug interactions between *Panax notoginseng* or its biologically active compounds and therapeutic drugs: a comprehensive pharmacodynamic and pharmacokinetic review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116156. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116156.
- [16] LIU Y, WANG X, XIE J Y, et al. Regulation of NAD^+/NADH redox involves the protective effects of ginsenoside Rb1 against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced astrocyte lesions [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (22): 16059. DOI: 10.3390/ijms242216059.
- [17] ZHU T, WAN Q. Pharmacological properties and mechanisms of Notoginsenoside R1 in ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin J Traumatol*, 2023, 26 (1): 20–26. DOI: 10.1016/j.cjtee.2022.06.008.
- [18] YE H S J, CHEN C H, LIN Y H, et al. Association of ferroptosis with severity and outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular thrombectomy: a case-control study [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60 (10): 5902–5914. DOI: 10.1007/s12035-023-03448-y.
- [19] KAMAL F Z, LEFTER R, JABER H, et al. The role of potential oxidative biomarkers in the prognosis of acute ischemic stroke and the exploration of antioxidants as possible preventive and treatment options [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (7): 6389. DOI: 10.3390/ijms24076389.
- [20] ZHANG L H, LI D, ZHANG C, et al. Predictive value of serum MDA and 4-HNE levels on the occurrence of early neurological deterioration after intravenous thrombolysis with rt-PA IVT in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2024, 33 (4): 107574. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107574.
- [21] WANG Y Q, HOU R H, LIU Y. Plasma homocysteine (Hcy) concentration functions as a predictive biomarker of SPECT-evaluated post-ischemic hyperperfusion in acute ischemic stroke [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2023, 16: 481–489. DOI: 10.2147/PGPM.S400767.
- (收稿日期: 2024-03-27; 修回日期: 2024-07-06)
(本文编辑: 谢武英)

(上接第80页)

- [74] TIAN L, CAO W J, YUE R J, et al. Pretreatment with Tiliarin 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.
- [75] 余海彬. 葛根素通过介导Sirt1调控PI3K/AKT和AMPK信号通路改善H9c2心肌细胞的缺氧损伤 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [76] 王超, 孙浩栋, 魏凤凤, 等. 人参皂苷Rb1改善心力衰竭的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38 (3): 731–737. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.043.
- [77] 徐华丽, 付雯雯, 于晓风, 等. 人参皂苷Rb2通过上调SIRT1发挥心肌损伤的保护作用 [J]. *神经药理学报*, 2018, 8 (6): 55–56.
- [78] WANG Z, WANG Z, WANG T Z, et al. Inhibition of miR-34a-5p protected myocardial ischemia reperfusion injury-induced apoptosis and reactive oxygen species accumulation through regulation of Notch Receptor 1 signaling [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, 20 (3): 187–197. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.03.545.
- [79] 刘钰, 蔡民华, 王聪, 等. 辣椒素对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能及miR-34a/SIRT1轴的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (8): 1894–1899. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.08.028.
- [80] 杨静帆, 李敏艳, 秦燕勤, 等. 川陈皮素的药理活性研究进展 [J]. *中医学报*, 2023, 38 (4): 719–725. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2023.04.120.
- [81] CHEN S X, SUN T, LI X L. Nobiletin alleviates the hypoxia/reoxygenation-induced damage in myocardial cells by modulating the miR-433/SIRT1 axis [J]. *J Food Biochem*, 2021: e13844. DOI: 10.1111/jfbc.13844.
- [82] HUANG M, CHENG G, TAN H, et al. Capsaicin protects cortical neurons against ischemia/reperfusion injury via down-regulating NMDA receptors [J]. *Exp Neurol*, 2017, 295: 66–76. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.05.001.
- [83] 朱娟霞, 孔令恒, 张超锋, 等. 辣椒素降低线粒体氧化应激水平拮抗心脏缺血再灌注损伤的研究 [J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2017, 48 (5): 716–720. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2017.05.011.
- (收稿日期: 2024-03-12; 修回日期: 2024-06-21)
(本文编辑: 陈素芳)