

## · MIRI 专题研究 ·

# 基于 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B 信号通路探讨中医药防治心肌缺血再灌注损伤的机制



扫描二维码  
查看更多

沈子豪<sup>1</sup>, 黄益桃<sup>2</sup>, 游伊珺<sup>3</sup>, 陈嘉敏<sup>4</sup>, 黄景一<sup>5</sup>, 李濠乐<sup>4</sup>

**【摘要】** 急性心肌梗死 (AMI) 是一种严重的心血管疾病, 其可导致冠状动脉闭塞, 造成患者长期缺血、缺氧, 从而损伤心功能。目前, 再灌注是 AMI 患者的首选治疗方法, 但部分患者缺血心肌恢复血流后会发生心肌缺血再灌注损伤 (MIRI), 这会严重妨碍患者的治疗效果和预后。因此, 如何预防 MIRI 已成为 AMI 患者再灌注治疗过程中亟待解决的问题。本文通过回顾既往相关文献发现, PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B 信号通路可通过调节氧化应激、钙超载、炎症反应、心肌细胞凋亡及铁死亡等而参与 MIRI 的发生发展。而中医药具有多成分、多途径、多靶点、价格低、不良反应少的优势, 可为 MIRI 的防治提供新思路。基于此, 本文从 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B 信号通路角度出发, 探讨中药单体及其有效成分、中药复方及制剂防治 MIRI 的机制, 以期为临床采用中医药防治 MIRI 提供理论支持。

**【关键词】** 心肌再灌注损伤; 中医药疗法; PI3K/Akt 信号通路; NF- $\kappa$ B 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.1008-5971.2023.00.295

## Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Preventing and Treating Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury Based on the PI3K/Akt, NF- $\kappa$ B Signaling Pathway SHEN Zihao<sup>1</sup>, HUANG Yitao<sup>2</sup>, YOU Yijun<sup>3</sup>, CHEN Jiamin<sup>4</sup>, HUANG Jingyi<sup>5</sup>, LI Mengle<sup>4</sup>

1. Xiangxing College of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Postgraduate Medical Education Office, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

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

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

5. College of Acupuncture-moxibustion and Tuina & Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: HUANG Yitao, E-mail: 416783152@qq.com

**【Abstract】** Acute myocardial infarction (AMI) is a serious cardiovascular disease, which can lead to coronary artery occlusion, long-term ischemia, hypoxia, and thereby impair heart function. Currently, reperfusion is the preferred treatment for patients with AMI. However, myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) may occur in some patients after the ischemic myocardium restores blood flow, which can seriously hinder the therapeutic effect and prognosis of patients. Therefore, how to prevent MIRI has become an urgent problem to be solved during the reperfusion therapy of AMI patients. This article reviews previous relevant literature and finds that the PI3K/Akt and NF- $\kappa$ B signaling pathways are involved in the occurrence and development of MIRI by regulating oxidative stress, calcium overload, inflammatory response, cardiomyocyte apoptosis and iron death. While traditional Chinese medicine has the advantages of multi-component, multi-pathway, multi-target, low price and few adverse reactions, which can provide a new idea for the prevention and treatment of MIRI. Based on this, from the perspective of PI3K/Akt and NF- $\kappa$ B signaling pathways, the mechanism of TCM monomer and its effective components, TCM compounds and preparations for the prevention and treatment of MIRI was discussed in this paper, in order to provide theoretical support for the clinical use of TCM for the prevention and treatment of MIRI.

**【Key words】** Myocardial reperfusion injury; Traditional Chinese medicine therapy; PI3K/Akt signaling pathway; NF- $\kappa$ B signaling pathway; Review

基金项目: 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); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (S202312661006); 中医全科规培重点专业基地建设专项 (医协函〔2021〕666号)

作者单位: 1.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学湘杏学院 2.410007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 3.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学口腔医学院 4.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学中西医结合学院 5.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学针灸推拿与康复学院

通信作者: 黄益桃, E-mail: 416783152@qq.com

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由冠状动脉闭塞引起心脏长期缺血、缺氧而损伤心功能的一种严重心血管疾病, 其死亡率在我国呈上升趋势<sup>[1]</sup>。目前, 再灌注是AMI的首选治疗方法, 其主要采取溶栓治疗或经皮冠状动脉介入治疗来快速恢复缺血心肌的血流, 然而部分患者缺血心肌恢复血流后会发生心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI), 这会严重妨碍患者的治疗效果和预后, 但至今尚未找到安全有效的解决方案, MIRI已成为临床亟待解决的问题<sup>[2]</sup>。MIRI的病因复杂, 其发生发展的详细分子机制尚未完全阐明。研究表明, PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路参与MIRI的诱因及其病情发展密切相关<sup>[3]</sup>。中医药具有多成分、多途径、多靶点、价格低、不良反应少的优势, 可为MIRI的防治提供新思路<sup>[4]</sup>。基于此, 本文首先分析了PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路参与MIRI发生发展的机制, 然后基于PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路探讨了中药单体及其有效成分、中药复方及制剂防治MIRI的机制, 以期临床采用中医药防治MIRI提供理论支持。

### 1 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路参与MIRI发生发展的机制

MIRI的发病涉及多种因素的相互作用, 目前相关研究发现, PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路主要通过调控氧化应激、钙超载、炎症反应、心肌细胞凋亡、铁死亡等而参与MIRI的发生发展<sup>[5-6]</sup>。

**1.1 氧化应激** 氧化应激指体内氧化和抗氧化作用失衡, 导致组织损伤的一种状态。研究显示, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平异常升高可能通过PI3K/Akt信号通路促进NF- $\kappa$ B的抑制蛋白 (inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 的泛素化和降解, 然后通过促进NF- $\kappa$ B的活化来诱导心肌细胞凋亡, 进而导致MIRI的发生<sup>[7-8]</sup>。CAI等<sup>[9]</sup>研究发现, 一种由线粒体DNA编码的内源性肽Humanin能通过PI3K/Akt信号通路重新激活酪氨酸激酶2 (Janus kinase 2, JAK2)/信号转导与转录激活子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路和AMP活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路, 抑制NF- $\kappa$ B信号通路, 从而减轻氧化应激, 进而在MIRI期间起到保护作用。因此, PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路可通过调控氧化应激而参与MIRI的发生发展。

**1.2 钙超载** 钙超载是细胞内钙离子浓度异常升高的一种现象, 可由各种原因导致的心肌损伤引起, 其中心肌细胞缺氧是其最直接和主要的原因<sup>[10]</sup>。研究显示, PI3K/Akt信号通路是间充质干细胞胞外囊泡 (mesenchymal stem cell-extracellular vesicles, MSC-EV) 介导的缺血性心脏病的主要途径之一, 可防止心肌细胞内的钙超载<sup>[11]</sup>。还有研究显示, 主动脉弓缩窄 (transverse aortic constriction, TAC) 模型小鼠建模成功后1周或2周内, 其心肌细胞中钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II  $\delta$  (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II  $\delta$ , CaMK II  $\delta$ ) 在钙超载的作用下能通过NF- $\kappa$ B信号通路引起炎症反应, 从而造成心脏重塑, 进一步加重MIRI程度<sup>[12]</sup>。此外, 还有研究显示, 钙超载与再灌注阶段ROS的异常升高互为因果关系, 其均可促进MIRI的发生发展<sup>[13-14]</sup>。因此,

PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路可通过调节钙超载而参与MIRI的发生发展。

**1.3 炎症反应** 炎症是机体的一种抗病反应, 是导致心肌细胞损伤的重要原因。研究显示, PI3K/Akt信号通路可以调控多种炎症因子, 包括IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ <sup>[15]</sup>。Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 是一种识别受体, 在诱导炎症反应和激活NF- $\kappa$ B信号通路的过程中发挥着关键作用<sup>[16]</sup>, 而PI3K/Akt信号通路的激活可抑制TLR4的表达<sup>[17]</sup>, 从而抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活<sup>[18]</sup>, 减少心肌组织中IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子的释放, 下调Bcl2相关X蛋白质 (Bcl2-associated X protein, Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteine aspartate protease, Caspase)-3的表达水平, 进而减轻心肌细胞的炎症反应和减少心肌细胞凋亡, 最终达到防治MIRI的目的<sup>[19]</sup>。因此, PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路可通过调控炎症反应而参与MIRI的发生发展。

**1.4 心肌细胞凋亡** 心肌细胞凋亡是一种程序性细胞死亡, 可参与MIRI发生发展的全过程<sup>[20]</sup>。研究显示, PI3K/Akt信号通路中的关键因子Akt被激活后会升高低氧诱导因子1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 alpha, HIF-1 $\alpha$ )、Bcl-2的表达水平, 降低Bax的表达水平, 改变线粒体膜通透性, 从而抑制心肌细胞凋亡和降低ROS水平<sup>[21]</sup>。还有研究显示, MIRI发生过程中, ROS水平异常升高和钙超载会激活NF- $\kappa$ B信号通路<sup>[22]</sup>, 抑制抗凋亡蛋白Bcl-2的功能, 从而促进炎症因子的分泌, 引起心肌细胞凋亡, 进而加重MIRI程度<sup>[23]</sup>。因此, PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路可通过调控心肌细胞凋亡而参与MIRI的发生发展。

**1.5 铁死亡** 铁死亡是一种铁离子依赖性非凋亡形式的细胞死亡。在MIRI期间, 大量铁从铁蛋白中释放出来, 可引发铁死亡, 从而导致心肌细胞广泛损伤<sup>[24]</sup>。而谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)/谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 信号通路是机体防御铁死亡的重要通路<sup>[25]</sup>。研究显示, PI3K/Akt信号通路被激活后能够活化HIF-1 $\alpha$ 并上调核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 从而通过转录调控的方式促进GPX4的表达, 进而增强细胞对铁死亡的抵抗能力<sup>[26]</sup>。还有研究显示, NF- $\kappa$ B信号通路被抑制后可以促进促炎细胞因子和GPX4的表达, 从而抑制心肌细胞铁死亡<sup>[27-28]</sup>。因此, PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路可通过调控铁死亡而参与MIRI的发生发展。

### 2 中医药基于PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路防治MIRI的机制

**2.1 中药单体及其有效成分** 中药单体及其有效成分主要通过激活PI3K/Akt信号通路以及抑制NF- $\kappa$ B信号通路来减轻MIRI, 其中以黄酮类、酚类、苷类、生物碱、萜类为主, 其作用机制主要包括直接作用于PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路中的关键因子以及通过调节细胞因子、细胞内/外蛋白质、各类细胞等方式间接作用于PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路, 见表1<sup>[3, 29-59]</sup>。

**2.1.1 黄酮类** 二氢槲皮素、田蓟苷可通过激活PI3K/Akt信

**表1** 中药单体及其有效成分基于PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路防治MIRI的机制**Table 1** Mechanism of traditional Chinese medicine monomers and their active ingredients in preventing and treating MIRI based on the PI3K/Akt and NF- $\kappa$ B signaling pathways

中药来源	中药单体	单体成分分类	作用机制
落叶松	二氢槲皮素	黄酮类	激活PI3K/Akt信号通路
香青兰	田蓟苷	黄酮类	激活PI3K/Akt信号通路
早芹	芹菜素	黄酮类	激活PI3K/Akt信号通路
葛根	葛根素	黄酮类	激活PI3K/Akt信号通路
金银花、菊花	木犀草素	黄酮类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
红花	羟基红花黄色素A	黄酮类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
丹参	丹参酮II A	黄酮类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
水飞蓟	水飞蓟宾	黄酮类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
黄芩	落新妇苷	黄酮类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
丹参	丹参素	酚类	激活PI3K/Akt信号通路以及抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
虎杖	白藜芦醇	酚类	激活PI3K/Akt信号通路
茶叶	表没食子儿茶素没食子酸酯	酚类	激活PI3K/Akt信号通路
厚朴	厚木酚	酚类	激活PI3K/Akt信号通路
丹参	丹酚酸A	酚类	激活PI3K/Akt信号通路
阿魏、川芎	阿魏酸钠	酚类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
黄芩	黄芩苷	苷类	激活PI3K/Akt信号通路以及抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
黄芪	黄芪甲苷	苷类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
人参	人参皂苷Rb3	苷类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
刺五加	刺五加苷	苷类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
芍药、牡丹	芍药苷	苷类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
淫羊藿	淫羊藿苷	苷类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
黄连	小檗碱	生物碱	激活PI3K/Akt信号通路以及抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
乌药	去甲乌药碱	生物碱	激活PI3K/Akt信号通路
苦豆子	氧化苦参碱	生物碱	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
栀子	京尼平苷	萜类	激活PI3K/Akt信号通路
雷公藤	雷公藤内酯醇	萜类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
穿心莲	新穿心莲内酯	萜类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活
川芎、当归	洋川芎内酯H	酯类	激活PI3K/Akt信号通路
虎杖	大黄素	蒽醌类	抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活

号通路而减轻内质网应激诱导的氧化应激，从而减少心肌细胞凋亡，减轻MIRI<sup>[29-30]</sup>。芹菜素可以升高Bcl-2水平，降低Bax、Caspase-3水平，激活PI3K/Akt信号通路，从而抑制心肌细胞凋亡<sup>[31]</sup>；葛根素可以激活PI3K/Akt信号通路，促进Akt磷酸化，抑制心肌细胞自噬<sup>[32]</sup>；木犀草素可通过NF- $\kappa$ B/NOD样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体3（NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, NLRP3）信号通路抑制心肌细胞焦亡<sup>[33]</sup>，从而减轻MIRI。羟基红花黄色素A可通过阻止NF- $\kappa$ B p65核转位而抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活，通过降低IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP等炎症因子水平而减轻炎症反应，从而减轻MIRI<sup>[34]</sup>。丹参酮II A可以抑制TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的产生及降低NF- $\kappa$ B信号通路有关蛋白质的含

量，从而减轻MIRI<sup>[35]</sup>。水飞蓟宾能抑制I $\kappa$ B激酶 $\alpha$ （I $\kappa$ B kinase alpha, IKK $\alpha$ ）磷酸化、核因子 $\kappa$ B抑制剂 $\alpha$ （nuclear factor-kappa B inhibitor alpha, I $\kappa$ B- $\alpha$ ）降解、NF- $\kappa$ B p65核转位，从而抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活，减轻MIRI<sup>[36]</sup>。落新妇苷可通过抑制高迁移率族蛋白1（high mobility group box 1, HMGB1）的表达来阻断NF- $\kappa$ B的磷酸化，从而抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活，减轻MIRI<sup>[37]</sup>。

2.1.2 酚类 丹参素能够通过PI3K/Akt信号通路介导的内质网应激和氧化应激有效拮抗IL-6、IL-12及p65转录因子的表达，从而通过抑制磷酸化c-Jun氨基末端激酶（phosphorylated c-Jun N-terminal kinase, p-JNK）的激活来抑制NF- $\kappa$ B基因的表达和NF- $\kappa$ B信号通路的激活，最终减轻MIRI<sup>[38-40]</sup>。白藜芦醇可以通过增加p-Akt、Akt、缝隙连接蛋白43（connexin 43, Cx43）的表达水平来激活PI3K/Akt信号通路<sup>[41]</sup>，表没食子儿茶素没食子酸酯可通过激活PI3K/Akt信号通路而减少心肌细胞自噬<sup>[42]</sup>，从而减轻MIRI。厚木酚可通过激活Akt/细胞外信号调节蛋白激酶（extracellular signal regulated protein kinase, ERK）信号通路及抑制p38/c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）信号通路而抑制心肌细胞凋亡，其激活Akt后，还可通过抑制线粒体膜通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore, MPTP）的开放和磷酸化糖原合成酶激酶3 $\beta$ （glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ）来维持线粒体完整性，从而减轻MIRI<sup>[43]</sup>。丹酚酸A可通过升高Bcl-2水平而抑制Caspase-3的活化，从而激活Akt并抑制心肌细胞凋亡，进而减轻MIRI<sup>[44]</sup>。阿魏酸钠可以降低NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达水平，通过抑制NF- $\kappa$ B的生物活性而降低其下游调控基因的表达水平，从而减轻MIRI<sup>[45]</sup>。

2.1.3 苷类 黄芩苷可通过激活PI3K/Akt信号通路而促进二氧化碳和环磷酸鸟苷的释放，起到保护心脏微血管内皮细胞的作用，从而减轻MIRI<sup>[46]</sup>。黄芩苷和黄芪甲苷均能下调NF- $\kappa$ B p65的表达，从而抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活及心肌细胞凋亡，进而减轻MIRI<sup>[3, 47]</sup>。人参皂苷Rb3能够抑制细胞核内NF- $\kappa$ B的活化、NF- $\kappa$ B p65的核转位，减少ROS的产生，抑制心肌细胞凋亡，从而减轻MIRI<sup>[48]</sup>。刺五加苷可抑制I $\kappa$ B- $\alpha$ 的磷酸化和NF- $\kappa$ B p65的核转位，从而抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活，进而减轻MIRI<sup>[49]</sup>。芍药苷可降低MIRI模型大鼠NF- $\kappa$ B的表达水平，抑制黏附分子的表达，从而有效保护心肌细胞<sup>[50]</sup>。淫羊藿苷可以降低MIRI模型大鼠血清IL-1 $\beta$ 水平及心肌组织TNF- $\alpha$ 、髓过氧化物酶（marrow peroxide, MPO）、NF- $\kappa$ B水平，从而减轻MIRI<sup>[51]</sup>。

2.1.4 生物碱 小檗碱可明显提高心肌细胞中PI3K和Akt的表达水平，从而激活PI3K/Akt信号通路，抑制心肌细胞凋亡，还可通过降低心肌细胞中NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B- $\alpha$ 、IKK- $\beta$ 、NF- $\kappa$ B的表达水平来减轻炎症反应，从而减轻MIRI<sup>[52]</sup>。去甲乌药碱可以上调Caspase-3、Caspase-9和p-Akt裂解蛋白的表达，促进Akt磷酸化并激活PI3K，从而抑制心肌细胞凋亡，减轻MIRI<sup>[53]</sup>。氧化苦参碱可通过下调NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达而抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活，从而减轻复氧后心肌细胞的损伤及凋亡，发挥防治MIRI的作用<sup>[54]</sup>。

2.1.5 萜类 京尼平苷能够激活胰高血糖素样肽-1受体 (glucagon like peptide-1 receptor, GLP-1R) 和PI3K/Akt信号通路, 从而逆转线粒体功能障碍并减少心肌细胞凋亡, 进而减轻MIRI<sup>[55]</sup>。雷公藤内酯醇可通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活而发挥抗炎、抗细胞凋亡作用, 进而减轻MIRI<sup>[56]</sup>。新穿心莲内酯可降低炎症因子、磷酸化核因子 $\kappa$ B (phosphorylated nuclear factor kappa B, p-NF- $\kappa$ B) 等的水平, 并阻止NF- $\kappa$ B p65亚基从细胞质转移到细胞核, 提示新穿心莲内酯通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活而减轻MIRI<sup>[57]</sup>。

2.1.6 其他 洋川芎内酯H可通过上调B淋巴细胞瘤-XL (B cell lymphoma-XL, Bcl-XL) 水平和抑制Caspase-3的激活而激活PI3K/Akt信号通路, 从而抑制心肌细胞凋亡, 减轻MIRI<sup>[58]</sup>。大黄素通过上调TLR4、髓样分化因子88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、NF- $\kappa$ B、NLRP3而抑制NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路的激活和I $\kappa$ B- $\alpha$ 的磷酸化, 从而抑制心肌细胞焦亡, 减轻MIRI<sup>[59]</sup>。

2.2 中药复方及制剂 目前, 西药治疗MIRI存在一定局限性, 常疗效不佳, 而中医药治疗MIRI具有独特的优势<sup>[60]</sup>。中药复方及制剂对于组织灌注不足类疾病具有活血、化瘀、通络、理气、止痛、化痰、养阴、补阳的效果, 其中冠心丹参方、通心络胶囊、栝楼薤白半夏汤、生脉散和干姜附子汤等可能通过PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路减轻MIRI<sup>[2, 61]</sup>。

2.2.1 冠心丹参方 冠心丹参方由丹参、三七、降香油组成, 其部分成分对心血管有重要的保护作用<sup>[62]</sup>。LI等<sup>[63]</sup>研究发现, 冠心丹参方通过降低炎症因子和减少细胞死亡而减轻MIRI模型大鼠心肌组织炎症反应和氧化应激, 从而对心脏起到保护作用。DENG等<sup>[64]</sup>研究显示, 相对于冠心丹参方低剂量组, 冠心丹参方中、高剂量组雌激素受体 $\beta$  (estrogen receptor  $\beta$ , ER $\beta$ ) 水平明显升高, 表明ER $\beta$ 是冠心丹参方治疗MIRI的主要靶点, 且冠心丹参方可能通过PI3K/Akt信号通路上调ER $\beta$ , 从而减轻MIRI。

2.2.2 通心络胶囊 通心络胶囊的主要成分有人参、水蛭、土鳖等, 其能补气通络、活血止痛, 其通过提高冠状动脉血流量而有效减轻心肌缺血<sup>[65]</sup>。研究显示, 通心络胶囊可以提高MIRI患者心肌收缩力, 降低心肌损伤酶浓度, 预防受损心肌组织缺血坏死<sup>[66]</sup>。李菊香等<sup>[67]</sup>通过MIRI模型大鼠实验发现, 与模型组相比, 通心络胶囊组再灌注性心律失常发生率降低, 心肌梗死范围缩小; 应用PI3K信号通路阻断剂抑制PI3K/Akt信号通路后, 通心络胶囊对MIRI模型大鼠心肌的保护效果明显减弱, 提示通心络胶囊对MIRI有保护作用, 且可能是通过调节PI3K/Akt信号通路实现的。

2.2.3 栝楼薤白半夏汤 栝楼薤白半夏汤由栝楼、薤白、半夏和黄酒组成, 可行气化痰、解郁宽胸, 常用于防治胸痹或冠心病心绞痛等疾病<sup>[68]</sup>。MIRI模型大鼠实验结果表明, 与模型组相比, 栝楼薤白半夏汤给药组心肌酶学指标肌酸激酶同工酶 (creatinase isoenzymes, CK-MB)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、心肌肌钙蛋白T (cardiac troponin T, cTnT) 水平及Bax水平降低, Bcl-2、p-Akt水平升

高, 提示栝楼薤白半夏汤或许通过调控PI3K/Akt信号通路来调节Bcl-2和Bax的表达, 从而减少心肌细胞凋亡, 进而减轻MIRI<sup>[69]</sup>。

2.2.4 生脉散 生脉散由人参、麦门冬、五味子组成, 有益气生津、敛阴止汗的作用, 临床常用于治疗AMI、冠心病等疾病<sup>[70]</sup>。源自生脉散的新药组合成分GRS由人参皂苷Rb1 (ginsenoside Rb1, G-Rb1)、鲁斯可皂苷元 (ruscogenin, Rus) 和五味子醇甲 (schisandrin, SA) 制成, 研究显示, MIRI模型小鼠Caspase-3活性和表达水平明显升高, Bcl-2/Bax比值降低, 而GRS可明显抑制MIRI模型小鼠Caspase-3活性、增加Bcl-2/Bax比值, 且G-Rb1能通过激活AMPK信号通路而抑制心肌细胞凋亡, 并通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活和调节ERK1/2、Akt-Bad-14-3-3信号通路而发挥抗炎和抗氧化的作用, 从而减轻MIRI<sup>[71]</sup>。

2.2.5 干姜附子汤 干姜附子汤由附子和干姜组成, 考虑其具有回阳救逆的功效, 临床上主要用于治疗缺血性心脏病<sup>[72]</sup>。XIE等<sup>[73]</sup>研究表明, 与MIRI组相比, 干姜附子汤灌胃组PI3K、Akt、GSK-3 $\beta$ 表达水平明显升高, 细胞色素C (cytochrome C, Cyt-C)、Caspase-9表达水平明显降低; 化合物-靶点-通路 (compound-target-pathway, C-T-P) 网络分析结果显示, 干姜附子汤可通过作用于多个核心靶点防治MIRI, 如AKT1、NFKB、TNF、NFKBA、GSK3 $\beta$ 等, 这些靶点均与细胞凋亡和炎症反应有关, 提示干姜附子汤对MIRI模型大鼠的心肌组织具有保护作用, 且其机制与调节PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路有关。

### 3 小结及展望

综上所述, PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路可以通过调控氧化应激、钙超载、炎症反应、心肌细胞凋亡以及铁死亡等而参与MIRI的发生发展, 而中药单体及其有效成分和中医药复方及制剂可能通过调控PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路而防治MIRI。虽然目前关于中医药通过调控PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B信号通路而减轻MIRI的研究取得了一定成果, 但其仍存在一定局限性: 第一, 关于MIRI的研究以动物实验为主, 临床研究较少; 第二, 针对多成分及多靶点的中药复方研究较少, 许多中药复方亟待进一步开发和研究。未来, 随着生物信息学技术的不断发展和更多高质量研究成果的发表, 中医药治疗MIRI的有效性和安全性及其机制将被逐渐阐明。

作者贡献: 沈子豪、黄益桃进行文章的构思与设计; 沈子豪、游伊璐、陈嘉敏进行文章的可行性分析; 游伊璐、陈嘉敏、黄景一、李濛乐进行文献/资料收集; 沈子豪撰写、修订论文; 黄益桃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] 《中国心血管健康与疾病报告2022》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2022》要点解读[J].中国心血管杂志, 2023, 28(4): 297-312.DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2023.04.001.
- [2] 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.
- [3] LUAN Y, SUN C, WANG J, et al.Baicalin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury through Akt/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (3) : 3212–3219.DOI: 10.1002/jcb.27587.
- [4] 张曾宇, 侯佳豪, 吴玲玲, 等.JAK2-STAT3信号通路在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制及其中医药防治机制进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31 (2) : 135–140.DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.014.
- [5] ABEYRATHNA P, SU Y C.The critical role of Akt in cardiovascular function [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 74: 38–48.DOI: 10.1016/j.vph.2015.05.008.
- [6] HOTCHKISS R S, STRASSER A, MCDUNN J E, et al.Cell death [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (16) : 1570–1583.DOI: 10.1056/nejmra0901217.
- [7] ZHANG J X, WANG X L, VIKASH V, et al.ROS and ROS-mediated cellular signaling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4350965.DOI: 10.1155/2016/4350965.
- [8] REN B C, ZHANG Y F, LIU S S, et al.Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (21) : 12355–12367.DOI: 10.1111/jcmm.15725.
- [9] CAI H, LIU Y X, MEN H B, et al.Protective mechanism of humanin against oxidative stress in aging-related cardiovascular diseases [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 683151.DOI: 10.3389/fendo.2021.683151.
- [10] WANG R Y, WANG M, ZHOU J H, et al.Calenduloside E suppresses calcium overload by promoting the interaction between L-type calcium channels and Bcl2-associated athanogene 3 to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 173–186.DOI: 10.1016/j.jare.2020.10.005.
- [11] SAMAKOVA A, GAZOVA A, SABOVA N, et al.The PI3k/Akt pathway is associated with angiogenesis, oxidative stress and survival of mesenchymal stem cells in pathophysiologic condition in ischemia [J]. *Physiol Res*, 2019, 68 (Suppl 2) : S131–138. DOI: 10.33549/physiolres.934345.
- [12] SUETOMI T, WILLEFORD A, BRAND C S, et al.Inflammation and NLRP3 inflammasome activation initiated in response to pressure overload by Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II  $\delta$  signaling in cardiomyocytes are essential for adverse cardiac remodeling [J]. *Circulation*, 2018, 138 (22) : 2530–2544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034621.
- [13] DUONG Q V, HOFFMAN A, ZHONG K T, et al.Calcium overload decreases net free radical emission in cardiac mitochondria [J]. *Mitochondrion*, 2020, 51: 126–139.DOI: 10.1016/j.mito.2020.01.005.
- [14] YE J X, WANG R Y, WANG M, et al.Hydroxysafflor yellow A ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing calcium overload and apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6643615.DOI: 10.1155/2021/6643615.
- [15] HALESTRAP A P, CLARKE S J, JAVADOV S A.Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion: a target for cardioprotection [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61 (3) : 372–385.DOI: 10.1016/S0008-6363(03)00533-9.
- [16] HAUSENLOY D J, BOSTON-GRIFFITHS E A, YELLON D M.Cyclosporin A and cardioprotection: from investigative tool to therapeutic agent [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165 (5) : 1235–1245.DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01700.x.
- [17] MIYAMOTO S, MURPHY A N, BROWN J H.Akt mediates mitochondrial protection in cardiomyocytes through phosphorylation of mitochondrial hexokinase-II [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15 (3) : 521–529.DOI: 10.1038/sj.cdd.4402285.
- [18] ZHANG R, LI G B, ZHANG Q, et al.Hirsutine induces mPTP-dependent apoptosis through ROCK1/PTEN/PI3K/GSK3 $\beta$  pathway in human lung cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (6) : 598.DOI: 10.1038/s41419-018-0641-7.
- [19] WU N, ZHANG X W, GUAN Y E, et al.Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and the mitochondrial permeability transition pore [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69 (1) : 123–130.DOI: 10.1007/s12013-013-9778-2.
- [20] WU X, IROEGBU C D, PENG J, et al.Cell death and exosomes regulation after myocardial infarction and ischemia-reperfusion [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 673677.DOI: 10.3389/fcell.2021.673677.
- [21] QIAN W, WANG Z L, XU T D, et al.Anti-apoptotic effects and mechanisms of salvianolic acid A on cardiomyocytes in ischemia-reperfusion injury [J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34 (3) : 223–231.DOI: 10.14670/HH-18-048.
- [22] XU L N, WANG S H, SU X L, et al.Targeting glycogen synthase kinase 3 beta regulates CD47 expression after myocardial infarction in rats via the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 662726.DOI: 10.3389/fphar.2021.662726.
- [23] NEAMATALLAH T, EL-SHITANY N A, ABBAS A T, et al.Honey protects against cisplatin-induced hepatic and renal toxicity through inhibition of NF- $\kappa$ B-mediated COX-2 expression and the oxidative stress dependent BAX/Bcl-2/caspase-3 apoptotic pathway [J]. *Food Funct*, 2018, 9 (7) : 3743–3754.DOI: 10.1039/c8fo00653a.
- [24] LIN J H, YANG K T, LEE W S, et al.Xanthohumol protects the rat myocardium against ischemia/reperfusion injury-induced ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9523491. DOI: 10.1155/2022/9523491.
- [25] LI F J, LONG H Z, ZHOU Z W, et al.System Xc-/GSH/GPX4 axis: an important antioxidant system for the ferroptosis in drug-resistant solid tumor therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 910292.DOI: 10.3389/fphar.2022.910292.
- [26] 郭常法.缺氧通过PI3K/AKT/HIF-1 $\alpha$ 轴上调GPX4增强胶质瘤细胞对铁死亡抵抗的机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [27] 王选重.TAX1BP1介导的AIF核转位在脱氧鬼臼毒素诱导胶质瘤细胞Parthanatos死亡中的作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [28] CHEN Y, FANG Z M, YI X, et al.The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways [J]. *Cell Death*

- Dis, 2023, 14 (3): 205.DOI: 10.1038/s41419-023-05716-0.
- [29] SHU Z P, YANG Y N, YANG L, et al. Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway [J]. *Food Funct*, 2019, 10 (1): 203-215. DOI: 10.1039/c8fo01256c.
- [30] ZENG C, JIANG W, ZHENG R F, et al. Cardioprotection of tilianin ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury: role of the apoptotic signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (3): e0193845. DOI: 10.1371/journal.pone.0193845.
- [31] WANG X, WANG W, WANG J Z, et al. Effect of apigenin on apoptosis induced by renal ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro [J]. *Ren Fail*, 2018, 40 (1): 498-505. DOI: 10.1080/0886022X.2018.1497517.
- [32] 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.
- [33] ZHANG X, DU Q M, YANG Y, et al. The protective effect of Luteolin on myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury through TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 1042-1052. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.033.
- [34] 张园, 张妍. 羟基红花黄色素A对心肌缺血再灌注损伤大鼠血清炎症因子及心肌组织NF- $\kappa$ B表达的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18 (16): 2603-2607. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.16.009.
- [35] SONG Z B, FENG J J, ZHANG Q, et al. Tanshinone II A protects against cerebral ischemia reperfusion injury by regulating microglial activation and polarization via NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 641848. DOI: 10.3389/fphar.2021.641848.
- [36] CHEN Y H, LIN H, WANG Q, et al. Protective role of silibinin against myocardial ischemia/reperfusion injury-induced cardiac dysfunction [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16 (11): 1972-1988. DOI: 10.7150/ijbs.39259.
- [37] DIAO H L, KANG Z C, HAN F, et al. Astilbin protects diabetic rat heart against ischemia-reperfusion injury via blockade of HMGB1-dependent NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 63: 104-110. DOI: 10.1016/j.fct.2013.10.045.
- [38] JUHASZOVA M, ZOROV D B, KIM S H, et al. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113 (11): 1535-1549. DOI: 10.1172/JCI19906.
- [39] YE T T, XIONG D, LI Y F, et al. Inhibition of nuclear factor kappa B as a mechanism of Danshensu during Toll-like receptor 2-triggered inflammation in macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106419. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106419.
- [40] MENG Y, LI W Z, SHI Y W, et al. Danshensu protects against ischemia/reperfusion injury and inhibits the apoptosis of H9c2 cells by reducing the calcium overload through the p-JNK-NF- $\kappa$ B-TRPC6 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37 (1): 258-266. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2419.
- [41] 宋娟, 王佳, 李宝红, 等. PI3K/Akt信号通路在白藜芦醇抗大鼠缺血/再灌注性心律失常中的作用及机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33 (3): 239-243. DOI: 10.12047/j.cjap.5516.2017.059.
- [42] ZHANG C, LIANG R G, GAN X W, et al. microRNA-384-5p/beclin-1 As potential indicators for epigallocatechin gallate against cardiomyocytes ischemia reperfusion injury by inhibiting autophagy via PI3K/akt pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3607-3623. DOI: 10.2147/DDDT.S219074.
- [43] TANG C Y, LAI C C, HUANG P H, et al. Magnolol reduces renal ischemia and reperfusion injury via inhibition of apoptosis [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45 (7): 1421-1439. DOI: 10.1142/S0192415X1750077X.
- [44] SONG Y, LIU W H, DING Y, et al. Salvianolic acid A ameliorates renal ischemia/reperfusion injury by activating Akt/mTOR/4EBP1 signaling pathway [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315 (2): F254-262. DOI: 10.1152/ajprenal.00508.2017.
- [45] 孙慧萍, 曹军平, 徐丽, 等. 阿魏酸钠保护大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用机制研究 [J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28 (4): 18-21. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2016.04.005.
- [46] 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.
- [47] LU M L, TANG F T, ZHANG J, et al. Astragaloside IV attenuates injury caused by myocardial ischemia/reperfusion in rats via regulation of toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2015, 29 (4): 599-606. DOI: 10.1002/ptr.5297.
- [48] MA L J, LIU H M, XIE Z L, et al. Ginsenoside Rb3 protects cardiomyocytes against ischemia-reperfusion injury via the inhibition of JNK-mediated NF- $\kappa$ B pathway: a mouse cardiomyocyte model [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8): e103628. DOI: 10.1371/journal.pone.0103628.
- [49] WANG S Y, YANG X M. Eleutheroside E decreases oxidative stress and NF- $\kappa$ B activation and reprograms the metabolic response against hypoxia-reoxygenation injury in H9c2 cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106513. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106513.
- [50] 王微, 刘畅, 应达时, 等. 芍药苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32 (6): 52-56. DOI: 10.13412/j.cnki.zyy1.2016.06.015.
- [51] 郭庆军, 王桂敏, 张秀秀. 淫羊藿苷预处理对心肌缺血再灌注损伤炎症反应的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29 (11): 2034-2038.
- [52] WANG L X, MA H, XUE Y, et al. Berberine inhibits the ischemia-reperfusion injury induced inflammatory response and apoptosis of myocardial cells through the phosphoinositide 3-kinase/RAC- $\alpha$  serine/threonine-protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (2): 1225-1232. DOI: 10.3892/etm.2017.5575.

- [53] WU M P, ZHANG Y S, ZHOU Q M, et al. Higenamine protects ischemia/reperfusion induced cardiac injury and myocyte apoptosis through activation of  $\beta$ 2-AR/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 104: 115-123. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.032.
- [54] 刘婷婷, 刘丽, 林文果, 等. 氧化苦参碱通过NF- $\kappa$ B信号通路减轻缺氧复氧大鼠心肌细胞损伤 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(9): 1129-1133. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.09.27.
- [55] JIANG Y Q, CHANG G L, WANG Y, et al. Geniposide prevents hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cells: improvement of mitochondrial dysfunction and activation of GLP-1R and the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(1): 407-421. DOI: 10.1159/000445634.
- [56] YANG B, YAN P, YANG G Z, et al. Triptolide reduces ischemia/reperfusion injury in rats and H9C2 cells via inhibition of NF- $\kappa$ B, ROS and the ERK1/2 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(6): 3127-3136. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3537.
- [57] LIU Y, LIU Y, ZHANG H L, et al. Amelioratory effect of neoandrographolide on myocardial ischemic-reperfusion injury by its anti-inflammatory and anti-apoptotic activities [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(12): 2367-2379. DOI: 10.1002/tox.23350.
- [58] ZHANG J, JIANG Y Y, LIU N, et al. A network-based method for mechanistic investigation and neuroprotective effect on post-treatment of senkyunolid-H against cerebral ischemic stroke in mouse [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1299. DOI: 10.3389/fneur.2019.01299.
- [59] YE B Z, CHEN X D, DAI S S, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 975-990. DOI: 10.2147/DDDT.S195412.
- [60] WANG R Y, WANG M, ZHOU J H, et al. Saponins in Chinese herbal medicine exerts protection in myocardial ischemia-reperfusion injury: possible mechanism and target analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 570867. DOI: 10.3389/fphar.2020.570867.
- [61] 何业辉, 卢健棋, 周娇娇, 等. 中医药干预NF- $\kappa$ B信号通路防治心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(7): 1707-1711. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.07.54.
- [62] 刘玉梅, 刘彩霞. 冠心丹参方及其有效成分治疗冠心病的研究 [J]. *黑龙江医学*, 2019, 43(8): 859-860. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2019.08.002.
- [63] LI L F, LIU B, WANG M, et al. Protective effect of Guanxin Danshen formula on myocardial ischemiareperfusion injury in rats [J]. *Acta Cir Bras*, 2023, 38: e380123. DOI: 10.1590/acb380123.
- [64] DENG X H, XING X Y, SUN G B, et al. Guanxin Danshen formulation protects against myocardial ischemia reperfusion injury-induced left ventricular remodeling by upregulating estrogen receptor B [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 777. DOI: 10.3389/fphar.2017.00777.
- [65] 赵希军, 宋琼, 田秀娥, 等. 通心络胶囊对冠心病稳定型心绞痛的疗效 [J/OL]. *中药材*, 2023(6): 1547-1551 [2023-10-23]. <https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2023.06.038>.
- [66] 任风波, 王海珠, 韩彩萍, 等. 通心络胶囊治疗急性心肌梗死的临床疗效及对炎症因子的影响 [J]. *实用中医内科杂志*, 2023, 37(5): 131-133. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20221713.
- [67] 李菊香, 万磊, 夏子荣, 等. 通心络胶囊对大鼠急性缺血再灌注损伤心肌的保护作用及信号转导 [J]. *中成药*, 2010, 32(4): 562-565. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2010.04.010.
- [68] 李想, 张华敏, 崔海峰, 等. 栝楼薤白半夏汤对心肌缺血再灌注损伤大鼠自噬及PINK1/Parkin通路作用研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(11): 1626-1630. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2020.11.017.
- [69] 石月萍, 杨关林. 栝楼薤白半夏汤预处理保护缺血再灌注大鼠心肌PI3K/Akt通路机制 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(7): 906-908, 921. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2016.07.015.
- [70] YANG Y, TIAN Y S, HU S Y, et al. Extract of Sheng-Mai-San ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure by modulating  $Ca^{2+}$ -calcineurin-mediated Drp1 signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1825. DOI: 10.3390/ijms18091825.
- [71] YANG W W, LAI Q, ZHANG L, et al. Mechanisms dissection of the combination GRS derived from ShengMai preparations for the treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113381. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113381.
- [72] 刘宾. 对干姜附子汤作用的认识 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(8): 1141-1142. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2019.08.049.
- [73] XIE F, WU Y Y, DUAN G J, et al. Anti-myocardial ischemia reperfusion injury mechanism of dried ginger-aconite decoction based on network pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 609702. DOI: 10.3389/fphar.2021.609702.

(收稿日期: 2023-08-16; 修回日期: 2023-10-10)

(本文编辑: 崔丽红)