

·综述·

本文引用: 郭梦月, 郭昌庭, 陈向云, 路雨昕, 李尧锋. 中医药对心肌缺血再灌注诱发线粒体损伤保护机制的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(10): 1998–2006.

中医药对心肌缺血再灌注诱发线粒体损伤保护机制的研究进展

郭梦月^{1,2}, 郭昌庭³, 陈向云⁴, 路雨昕⁴, 李尧锋^{4*}

1. 贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 大理白族自治州妇幼保健院, 云南 大理 671000;

3. 大理白族自治州人民医院, 云南 大理 671000; 4. 贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳 550025

〔摘要〕 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是临床心血管疾病治疗中的重大挑战,其病理机制复杂,以线粒体功能障碍为关键环节之一。鉴于线粒体在 MIRI 发生发展的枢纽地位,亟须寻求能够多层面维持其稳态的综合干预策略。中医药在调控线粒体氧化应激、钙超载、通透性转换孔(mPTP)开放、炎症反应、线粒体融合与分裂以及细胞凋亡等方面展现出独特优势。本文系统综述中药在维持线粒体稳态中的多靶点调控机制,进一步阐明中药可通过改善线粒体膜电位、调节能量代谢、恢复线粒体动态平衡并规范细胞凋亡程序,从而发挥综合抗凋亡、抗氧化等作用,研究还探讨了核因子- κ B(NF- κ B)/核因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)等信号通路在中药干预中的作用,提示中医药通过多成分、多靶点、多路径干预线粒体损伤,在 MIRI 防治中具有独特优势。

〔关键词〕 心肌缺血再灌注损伤;线粒体损伤;中医药;线粒体氧化应激;线粒体钙超载;线粒体通透性转换孔

〔中图分类号〕R256.2

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.10.029

Research progress on the protective mechanisms of Chinese medicine against mitochondrial damage induced by myocardial ischemia-reperfusion

GUO Mengyue^{1,2}, GUO Changting³, CHEN Xiangyun⁴, LU Yuxin⁴, LI Yaofeng^{4*}

1. School of Basic Traditional Chinese Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China; 2. Dali Bai Autonomous Prefecture Maternal and Child Health Hospital, Dali, Yunnan 671000, China; 3. Dali Bai Autonomous Prefecture People's Hospital, Dali, Yunnan 671000, China; 4. School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China

〔Abstract〕 Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) poses a significant challenge in the clinical therapy of cardiovascular diseases, with complex pathological mechanisms in which mitochondrial dysfunction constitutes a pivotal point. Given the central role of mitochondria in the onset and progression of MIRI, there is an urgent need for integrated intervention strategies that can maintain mitochondrial homeostasis at multiple levels. Chinese medicine shows distinctive advantages in modulating mitochondrial oxidative stress, calcium overload, opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP), inflammatory responses, mitochondrial fusion and fission, and apoptosis. This review systematically summarizes the multi-target regulatory mechanisms by which Chinese medicines maintain mitochondrial homeostasis, further elucidating that they can improve mitochondrial membrane potential, regulate energy metabolism, restore mitochondrial dynamic balance, and regulate apoptotic process, thereby exerting combined anti-apoptotic and antioxidant effects. Additionally, the roles of signaling pathways, such as nuclear factor kappa B (NF- κ B), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), and heme oxygenase-1 (HO-1), in Chinese medicine interventions are

〔收稿日期〕2025-05-14

〔基金项目〕国家自然科学基金地区项目(82360965)。

〔通信作者〕* 李尧锋,男,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:lyfengcy2010@163.com。

discussed. These findings highlight the unique advantages of Chinese medicine in the prevention and treatment of MIRI by mitigating mitochondrial damage through multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms.

[**Keywords**] myocardial ischemia-reperfusion injury; mitochondrial damage; Chinese medicine; mitochondrial oxidative stress; mitochondrial calcium overload; mitochondrial permeability transition pore

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)是指缺血心肌在血流恢复后,因再灌注阶段多种病理机制被激活而加重的、超出单纯缺血所致的心肌组织损伤。相关研究表明,约30%的急性心肌梗死患者在再灌注治疗后出现不同程度的心肌损伤^[1]。MIRI的病理生理机制复杂,涉及氧化应激、钙超载、炎症反应、细胞凋亡、线粒体功能障碍等方面。线粒体作为细胞能量代谢的中心,在MIRI的发生发展中扮演着关键角色,其功能失调是心肌损伤的关键机制。线粒体损伤虽是现代医学领域提出的概念,就MIRI过程而言,其所致乏力、心悸等症,可归属于中医学“气虚”范畴。《素问·痿论篇》认为“心主身之血脉”,《医学真传·气血》提到“血非气不运”,均表明血脉运行赖于气的推动。再灌注期,疾病处于《重广补注黄帝内经素问·至真要大论篇第七十四》所述“胜至,报气屈伏而未发”之过渡状态,即中医所谓“气将复而未复”,气机欲恢复常度而未能及时复位。这一“气虚”状态与线粒体功能障碍可相类比,表现为氧化磷酸化障碍、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成下降、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)介导的线粒体生物发生通路活性降低。

近年来,中医药研究在心血管疾病防治领域取得了重要进展。研究发现,中药在MIRI防治中表现出独特优势,尤其是在调节线粒体损伤方面展现出显著的保护作用,通过减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、稳定线粒体膜电位、抑制细胞凋亡等多重机制,有效保护线粒体功能,减轻心肌损伤^[2]。本文分析总结中药对MIRI中线粒体损伤的保护机制,阐述各类中药单体在改善线粒体能量代谢和抑制线粒体介导细胞凋亡的分子机制,分析不同中药单体在MIRI防治中的作用特点,讨论中药复方在MIRI临床应用中的潜力。

1 MIRI诱发线粒体损伤的主要机制

1.1 线粒体氧化应激

在MIRI的发病机制中,氧化应激是关键致

病环节^[3]。氧化应激是由机体内氧化与抗氧化机制失衡导致的,受损的电子传递链产生过量ROS,损害了线粒体本身,扩大了对整个细胞的氧化损伤^[4]。

ROS水平超过细胞内源性自由基清除系统的能力时,会对细胞的线粒体和蛋白质造成不可逆的损害,导致线粒体细胞色素c(cytochrome-c, Cyt-c)释放,进一步激活线粒体凋亡途径^[5]。在心肌缺血期间,细胞线粒体受到损伤会导致氧化磷酸化受损,伴随ROS过量产生和ATP生成不足。

氧化应激与MIRI密切相关。ZHAO等^[6]研究表明,在MIRI过程中,典型氧化应激指标除了ROS明显积累,还有丙二醛(malondialdehyde, MDA)也显著升高。除了氧化应激,MIRI还涉及钙稳态失衡、炎症反应失控和内质网应激等复杂的病理机制。这些机制相互关联,共同导致大规模心肌细胞死亡和心脏功能严重受损。

1.2 线粒体钙超载

缺血期细胞酸中毒激活 Na^+/H^+ 交换,导致细胞内 Na^+ 超载;再灌注时 Na^+/K^+ ATP酶功能抑制, Na^+ 超载逆转 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体,引发 Ca^{2+} 大量内流,促使肌浆网-胞质-线粒体间 Ca^{2+} 迅速再分布;线粒体通过线粒体钙离子单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)复合体加速摄取 Ca^{2+} ,在能量供应尚未恢复时形成 Ca^{2+} 超载,此时 Ca^{2+} 与ROS相互放大,诱导线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放,引起膜电位坍塌、ATP枯竭,并触发细胞坏死或凋亡^[7]。复灌相关的 Ca^{2+} 超载还可驱动炎症小体的激活,加重心肌坏死^[8]。在跨细胞器层面,肌浆网-线粒体接触位点(sarcoplasmic reticulum-mitochondria contact sites, SR-MCSs)形成局部 Ca^{2+} 微域,促使 Ca^{2+} 由MCU复合体进入线粒体基质;MCU介导的 Ca^{2+} 超载是MIRI的重要病理机制之一,因而MCU复合体被视为潜在的治疗干预靶点^[9]。此外,实验研究提示,除MCU外,在缺血条件下,线粒体 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchangers, NCX)功能失衡亦可推动线粒体 Ca^{2+} 积聚。至再灌注期, Ca^{2+} 超载叠加ROS驱动的线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)不稳,共同加剧

能量代谢失衡与心肌细胞损伤^[10]。

1.3 线粒体通透性转换孔异常开放

缺血期,心肌细胞出现代谢与离子稳态紊乱并很快累及线粒体功能,此时mPTP总体呈低开放状态,为再灌注期的损伤埋下隐患。进入再灌注早期, Ca^{2+} 负荷与ROS迅速升高,驱动mPTP病理性开放,引发MMP崩塌,氧化磷酸化受阻,ATP合成中断,并同时激活坏死和凋亡两种细胞死亡途径^[11]。

mPTP的异常开放是MIRI损伤的重要促成因素^[12]。有研究认为,亲环蛋白D(cyclophilin D, CypD)-寡霉素敏感性赋予蛋白(oligomycin sensitivity-conferring protein, OSCP)轴在心肌细胞死亡和组织功能障碍中发挥重要效应^[13]。在分子层面,ATP合酶与腺嘌呤核苷酸转位酶(adenine nucleotide translocase, ANT)被认为参与mPTP的构成与调控;CypD作为重要调节因子与OSCP亚基相互作用,抑制ATP合酶,降低mPTP的开放阈值,从而显著放大再灌注早期的损伤效应^[14]。

1.4 线粒体炎症反应

在MIRI过程中,线粒体不仅是能量代谢中心,也是炎症反应的重要信号平台。缺血复灌导致 Ca^{2+} 超载与ROS过量生成,损伤线粒体膜,释放线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)、心磷脂等损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体^[15]。ZHONG等^[16]研究得出,受损线粒体释放的mtDNA可作为强有力的损伤相关分子模式,触发NLRP3炎症小体的激活。在mPTP异常开放后,ROS与 Ca^{2+} 协同作用促进硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)与NLRP3结合,诱导含胱天蛋白酶(cysteine-specific proteinase, Caspase)募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC)斑点聚集与Caspase激活,促使白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18等促炎因子成熟并分泌,造成心肌细胞炎症性坏死。YIN等^[17]研究得出,NLRP3炎症小体的激活在MIRI的炎症反应和细胞凋亡过程中起着至关重要的作用。此外,线粒体外膜蛋白——抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)参与调节视黄酸诱导基因I样受体(retinoic acid-inducible gene-I-like receptors, RLRs)介导的免疫反应,促进核因子- κB (nuclear

factor- κB , NF- κB)与干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)激活,进一步扩大炎症反应的范围^[18]。高水平ROS还可激活p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和NF- κB 通路,上调多种炎症因子的表达^[19]。因此,MIRI中的线粒体炎症反应呈现出“损伤-信号-扩增”链式效应:线粒体损伤释放DAMPs→激活炎症小体与先天免疫通路→促炎因子释放与细胞死亡,加重心肌结构与功能损害。

1.5 线粒体动力学失衡

线粒体动力学过程是通过持续不断地融合、分裂来维持线粒体在数量、形态、空间分布、功能运转的稳定及与其他细胞器的相互作用。融合线粒体基质、DNA与膜蛋白,维持遗传和功能完整性;分裂则不仅增加数量,利于运输,更通过产生不同膜电位的子代线粒体,标记受损组分以供自噬清除,从而动态匹配细胞能量需求与质量监控。

在MIRI过程中,线粒体动力学失衡的核心特征是分裂活动显著超过融合。线粒体分裂主要受线粒体动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)、线粒体分裂蛋白1(mitochondrial fission protein 1, Fis1)和线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, MFF)的调节。在MIRI应激之下,Fis1和MFF的过度表达诱导Drp1朝着线粒体外膜过度易位,引起线粒体内外膜收缩异常,诱导线粒体过度分裂。线粒体过度分裂会导致线粒体碎片化,破坏线粒体网络的平衡,阻断受损或功能障碍线粒体的有效清除,造成细胞能量供需失衡,妨碍心肌细胞功能的正常运转^[20]。此外,钙稳态失衡、ROS爆发及凋亡级联等上游信号亦可跨膜转导,影响线粒体融合-分裂网络的动态平衡,进而加重MIRI。

1.6 线粒体细胞凋亡

线粒体介导的细胞凋亡是MIRI过程中的关键病理机制。在MIRI过程中,线粒体介导的细胞凋亡是决定心肌细胞凋亡的重要途径之一,其特征是B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)家族蛋白表达异常、Cyt-c释放及凋亡蛋白酶级联反应激活。

在MIRI期间,由于缺血缺氧导致线粒体电子传递链功能失调,ATP合成减少,同时ROS水平升高加剧氧化应激,触发线粒体介导的内源性凋亡通路。MIRI早期,氧化应激和钙超载共同诱导mPTP异常开放,导致线粒体内膜去极化、MMP迅速下降,使促凋亡因子得以释放^[7],ROS和Cyt-c释放到细胞内,诱发细胞凋亡^[21]。Bcl-2蛋白家族,包括凋亡抑制

因子 Bcl-2 和促进因子 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)等,通过调控促凋亡蛋白与抗凋亡蛋白之间的动态平衡,影响线粒体外膜的通透性。实验研究显示,在 MIRI 过程中,促凋亡蛋白 Bax 与 Bcl-2 同源拮抗剂/杀伤因子(Bcl-2 homologous antagonist/killer, Bak)的激活及线粒体易位促进了线粒体外膜通透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP),导致 Cyt-c 由线粒体释放;与此同时,Bcl-2、超大型 B 细胞淋巴瘤蛋白(B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)等抗凋亡蛋白的相对不足或功能受限破坏了促/抗凋亡平衡,从而进一步放大了凋亡信号^[22-23]。线粒体介导的细胞凋亡不仅直接减少存活心肌细胞数量,还通过释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)激活免疫炎症反应,形成损伤的正反馈循环。

综上,中医药在抑制线粒体介导的细胞凋亡过程中表现出显著的协同作用。通过改善线粒体动力学与能量代谢、减轻线粒体自噬与凋亡、维护线粒体动态平衡、减少 MIRI 模型中心肌细胞凋亡比例、等方面改善线粒体质量控制系统,进而改善 MIRI。详见图 1。

2 中医药对 MIRI 的保护作用

2.1 改善线粒体氧化应激

在 MIRI 过程中,复灌早期大量 ROS 由线粒体呼吸链复合物 I 与 III“呼吸爆发”产生,导致线粒体膜脂质过氧化、蛋白质巯基氧化修饰及 mtDNA 损

伤,进一步诱发 mPTP 异常开放和细胞凋亡/坏死。中药通过抗氧化、清除自由基及激活内源性抗氧化系统,可有效缓解此过程。

秋水仙碱通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路,下调 NADPH 氧化酶 4 表达、降低 8-羟基脱氧鸟苷阳性率,同时上调核因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)水平,从而改善线粒体功能障碍并减轻 MIRI 所致的氧化应激反应^[24]。枸杞多糖(lycium barbarum polysaccharides, LBP)也显示出类似的作用。GAO 等^[25]研究表明,缺氧/复氧诱导的 H9c2 心肌细胞中 ROS 过量生成、抗氧化系统受损,导致焦亡激活并加重 MIRI 损伤;LBP 通过激活 Nrf2/血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路,降低 ROS 和 MDA,提升 SOD、谷胱甘肽(glutathione, GSH)活性,从而减轻线粒体氧化应激,抑制 NLRP3 炎症小体介导的焦亡,最终发挥心肌保护作用。CHEN 等^[26]采用多巴胺修饰的沸石咪唑骨架材料-8 纳米颗粒负载黄芩苷(polydopamine-modified zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles loaded with baicalin, PZB NPs),显著改善了药物递送效率;在大鼠 MIRI 模型中,PZB NPs 激活 Nrf2/HO-1 通路,降低 ROS 和 MDA 水平,增强线粒体抗氧化防御。另有研究证明,芎芪方干预可通过抑制氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)的生成,阻断其对心肌细胞丙酮酸与脂肪酸氧化的

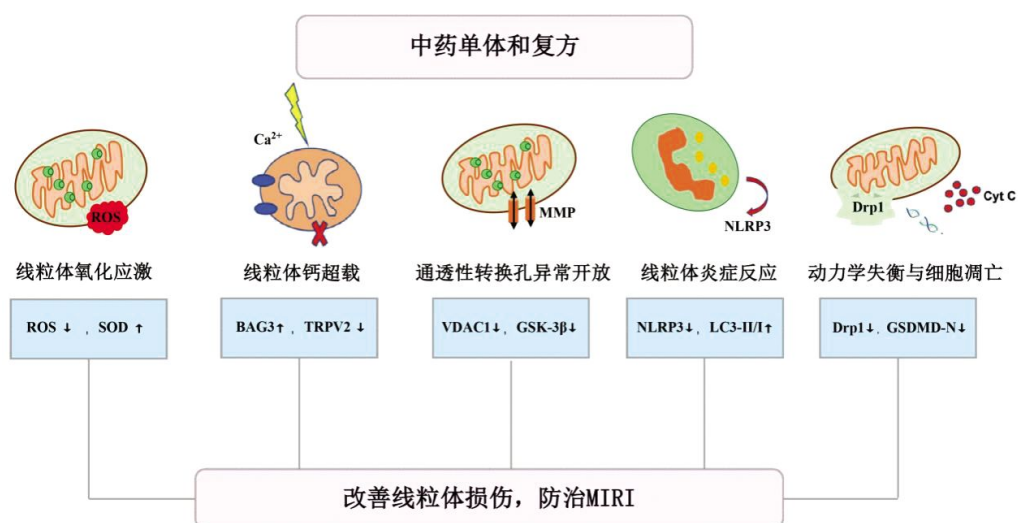


图 1 中医药通过改善线粒体损伤防治 MIRI 分子机制

Fig.1 Molecular mechanisms of Chinese medicine in MIRI prevention and treatment through ameliorating mitochondrial damage

不利影响,从而改善能量代谢与线粒体功能,减轻氧化应激及炎症反应^[27]。四妙勇安汤加减可显著降低 MIRI 诱导的氧化应激,抑制细胞凋亡,改善心肌损伤^[28]。益气活血方在 MIRI 大鼠中可显著降低 MDA 水平,提高 SOD 与谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,提示其可通过抗氧化应激发挥心肌保护作用^[29]。

2.2 改善线粒体钙超载

中药改善 MIRI 中线粒体钙超载主要通过“限摄取-控稳态-抗炎-抗氧化”多通路协同实现。首先,抑制线粒体 Ca^{2+} 过度摄入。ZHAO 等^[30]动物实验表明,小檗碱可作为 MCU 抑制剂,破坏 MCU 基本调节因子(essential MCU regulator, EMRE)装配、限制线粒体 Ca^{2+} 进入,从源头缓解复灌期过载。WANG 等^[31]研究大鼠与细胞模型时,发现金盏花苷 E 可通过上调 Bcl-2 关联永生基因 3 (Bcl-2 associated athanogene3, BAG3)表达,促进自噬并抑制 L 型钙通道(L-type calcium channel, LTCC)活性,从而减轻 MIRI 诱导的钙超载和心肌损伤。其次,调节并维持线粒体钙稳态。JIANG 等^[32]通过大鼠 MI/R 模型,发现防己碱的介入下调了瞬时受体电位香草酸受体 2(transient receptor potential vanilloid 2, TRPV2)表达,改善线粒体钙稳态。LI 等^[33]研究得出,黄芩素/黄芩苷可通过抑制 LTCC 调节钙稳态,与 LTCC- Ca^{2+} 内流的下调一致,进而减轻心肌细胞钙超载和功能损伤。CHANG 等^[34]研究发现,滋肾活血方在体内外实验提示可通过跨膜 Bax 抑制剂样蛋白 6(transmembrane Bax inhibitor motif containing 6, TMBIM6)-电压依赖性阴离子通道 1(voltage-dependent anion channel 1, VDAC1)相互作用,调控线粒体钙稳态。

总体而言,中药单体与复方并非仅依赖单一“限钙”发挥作用,而是通过 MCU/LTCC/TRPV2 等“入口级”限制 Ca^{2+} 内流、L 型 Ca^{2+} 通道调节等,构建“多靶点、层级化”的钙稳态重建策略。相关研究为中药纳入 MIRI 钙稳态干预体系提供了可重复的实验依据与明确的分子靶点。

2.3 改善线粒体通透性转换孔异常开放

mPTP 异常开放是 MIRI 中线粒体功能障碍与细胞凋亡的重要环节,其触发因素包括线粒体钙超载、ROS 过度生成、MMP 丧失以及心磷脂氧化等。在

复灌早期,ROS 与 Ca^{2+} 相互促进,使 mPTP 在数分钟内迅速开放,造成线粒体渗透性水肿、ATP 枯竭,并激活细胞凋亡和坏死通路。

首先,抑制 mPTP 异常开放。HU 等^[35]研究表明,丹参酮 II A 在 MIRI 模型中下调 VDAC1 表达,改善线粒体膜通透性异常,减少心肌梗死面积,改善心功能。其次,稳定线粒体膜电位与膜结构。HE 等^[36]研究发现,黄芪皂苷 IV 可通过增加一氧化氮(nitric oxide, NO)生成、抑制糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)活性,从而有效抑制氧化应激诱导的 mPTP 开放,维持 MMP 稳定,保护心肌细胞。WANG 等^[37]研究发现,ROS 响应性心脏靶向脂质体介导葛根素递送,可抑制氧化应激,维持 MMP,并减少 mPTP 开放。

2.4 改善线粒体炎症反应

在 MIRI 过程中,线粒体炎症反应不仅由 ROS 与钙超载诱发,还与线粒体释放的 DAMPs 直接激活炎症小体有关。在复灌早期,氧化应激促进 mPTP 开放,导致 mtDNA 泄漏,激活 NLRP3 炎症小体,进一步诱导 Caspase-1 激活与 IL-1 β 、IL-18 分泌,从而加剧心肌细胞凋亡。

首先,调控炎症因子的释放。WEI 等^[38]研究表明,丹酚酸 B 通过上调线粒体去乙酰化酶的沉默信息调节因子 3(silent information regulator 3, SIRT3),显著增强了锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)活性,减少 ROS 过度生成,从源头上削弱了 NLRP3 炎症小体的激活。丹酚酸 B 抑制了 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的表达和活化,降低了 IL-1 β 等促炎因子的释放。LONG 等^[39]研究发现,小檗碱通过上调微小 RNA-340-5p,进而抑制高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)表达,降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 等炎症因子释放,减轻炎症和细胞凋亡。XING 等^[40]研究发现,白藜芦醇通过抑制心肌 TLR4/NF- κ B 通路,从而减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达。其次,降低炎症反应。丹参酮 II A 与黄芪甲苷 IV 通过联合抑制干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路活化,阻断其下游炎症信号级联反应,从而减少炎症反应、保护心肌细胞、改善线粒体结构与功能^[41]。最后,发挥中药复方的多靶点协同作用。桃红四物汤通过

上调微管相关蛋白1轻链3-II/I (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II/I, LC3-II/I) 比值和自噬相关基因 Beclin-1 水平,促进自噬活性,降低 NLRP3、Caspase-1、胱天蛋白酶依赖性孔化蛋白 D 氨基末端结构域(gasdermin D N-terminal domain, GSDMD-N)及炎症因子 IL-1 β 、IL-18 表达,抑制焦亡反应,从而协同减少心肌细胞凋亡和炎症损伤^[42]。

2.5 改善线粒体动力学失衡

线粒体动力学的调控机制十分复杂,涉及多种蛋白和信号通路。部分关键蛋白如 Drp1、线粒体融合蛋白 1/2(mitofusin 1/2, Mfn1/2)和视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1, OPA1)等在线粒体融合和分裂过程中发挥着重要作用,还有部分信号通路如 AMPK-SIRT3、PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶(Parkin)通路也在影响着线粒体动态平衡。中药干预可通过恢复线粒体融合/分裂蛋白的稳态,来改善 MIRI。

首先,抑制 Drp1 活性,阻断 Drp1 的膜转位过程,从而阻挡线粒体分裂蛋白的持续发展。牡荆素可下调线粒体分馏中的 Drp1、上调 Mfn2,减少 Drp1 向线粒体外膜募集,并抑制再灌注后的过度裂变,降低心肌梗死面积^[43]。ZHAO 等^[44]研究表明,通脉方在大鼠 I/R 模型中降低 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC)梗死面积并改善心功能,在心肌细胞缺氧/复氧(hypoxia/re-oxygenation, H/R)模型中降低 ROS、下调 Drp1、上调 Mfn2,减少再灌后线粒体过度分裂。其次,调节 Mfn2 与 OPA1 的表达,增强线粒体的融合能力。天麻素在 H9c2 模型中,促进 Nrf2 核转位,上调 Mfn2 和 OPA1、下调 Fis1 的 mRNA 表达,减轻线粒体过度碎裂,减少细胞凋亡^[45]。WANG 等^[46]研究发现,金盏花苷 E 可显著上调 MIRI 大鼠心肌组织融合蛋白 Mfn1、Mfn2 和 OPA1 的表达,同时下调 Drp1 及 Fis1 的蛋白水平,恢复线粒体嵴结构并提高膜电位。辛高杰等^[47]研究发现,双参宁心胶囊可下调大鼠心肌 Drp1、Fis1 蛋白表达,同时上调 OPA1、Mfn1 的 mRNA 与蛋白水平,并使升高的 Mfn2 mRNA/蛋白回落,此外透射电镜显示,线粒体肿胀与空泡化明显改善。最后,调控 PINK1/Parkin 轴的“量效”平衡,促进线粒体的适度自噬。ZHANG 等^[48]研究发现,参元丹在心肌细胞 H/R 模型中通过激活 PINK1/Parkin 信号通路,促进 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬过程,这一过程选择性清除过度分裂且膜电位崩溃的线粒体,恢复线粒体融合-分裂平衡,由此改善 MIRI。

2.6 改善线粒体细胞凋亡

近年来,大量实验研究表明,中药及其活性成分能够通过多靶点、多通路干预线粒体凋亡,显著减轻 MIRI 造成的心肌损害。

首先,通过控制 ROS 水平,缓解线粒体细胞凋亡。ZHAO 等^[49]研究表明,红景天通过抑制心肌细胞中 ROS 的过度生成,促进自噬流的正常运转,减轻心肌细胞凋亡。XU 等^[50]研究发现,丹参酸 B 在 MIRI 模型中,降低 ROS 水平并抑制 C-Jun 氨基酸末端激酶/MAPK 通路活化,减轻凋亡。其次,调节 Bcl-2 家族蛋白平衡。在 MIRI 过程中,罗汉果苷 V 的介入降低了 Bax 表达、增加了 Bcl-2 表达,从而改善促/抗凋亡失衡^[51]。人参皂苷 R1 调节 Bcl-2/Bax 比值,抑制线粒体途径凋亡,从而保护细胞存活^[52]。研究表明,理气活血滴丸激活了缺氧诱导因子-1 α /腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 通路,调节线粒体促凋亡蛋白 Bax 的表达,从而减轻 MIRI 损伤^[53]。最后,抑制 Caspase 激活。红景天苷通过抑制 p38 MAPK 信号通路,显著下调焦亡分子(如 NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N)并减少 ROS 生成,进而抑制心肌细胞凋亡与氧化损伤^[54]。这些中药活性成分在抑制线粒体介导的细胞凋亡过程中表现出显著的协同作用,通过维持线粒体功能稳定、阻断促凋亡信号传递等,显著减少 MIRI 模型中心肌细胞凋亡比例,改善心功能,并为临床提供潜在的辅助治疗策略。

综上,中药单体及复方通过多分子机制、多途径发挥线粒体保护作用。通过调控氧化应激、能量代谢、自噬、动态平衡及细胞凋亡等关键环节,从而改善线粒体功能障碍,实现对心肌缺血再灌注损伤的综合防护。详见表 1。

3 讨论与展望

与其他形式的心血管损伤相比,MIRI 缺乏单一的主导病因,是多种因素协同作用的结果——包括氧化应激、钙超载、线粒体通透转换孔异常开放、炎症反应的放大以及线粒体动态调节的失调,这种多因素发病机制使得针对单一目标的干预措施在很大程度上是无效的。以“多成分-多靶点-多途径”作用模式为特点的中药,与 MIRI 的网络病理表现出显著的一致性。例如,黄芪皂苷 IV 和丹参酮 II A 能够稳定线粒体膜电位,增强抗氧化防御能力,并抑制程序性细胞凋亡;小檗碱和金盏花苷 E 能够调节线粒体 Ca²⁺稳态,并通过调节 L 型 Ca²⁺通道来缓解 Ca²⁺

表 1 中药调控线粒体相关通路的作用机制

Table 1 Mechanisms of action of Chinese medicines in regulating mitochondria related pathways

线粒体相关途径	中药单体和复方	作用机制
改善线粒体氧化应激	黄芪皂苷 IV	提升膜电位和 ATP 生成
	丹参酮 II A	下调 VDAC1 表达
	枸杞多糖	激活 Nrf2/HO-1 通路
	ZIF-8 黄芩苷	激活 Nrf2/HO-1 通路
	益气活血方	提高 SOD 与 GSH-Px 活性
改善线粒体钙超载	小檗碱	破坏 MCU-EMRE 装配
	金盏花苷 E	上调 BAG3 表达
	防己碱	下调 TRPV2 表达
	滋肾活血方	TMBIM6-VDAC1 相互作用
改善线粒体通透性转换孔	葛根素	维持线粒体膜电位,减少 mPTP 开放
改善线粒体炎症反应	丹参酚酸 B	上调线粒体去乙酰化酶 SIRT3
	白藜芦醇	抑制心肌 TLR4/NF-κB 通路
	桃红四物汤	上调 LC3-II/I 和 Beclin-1 水平
改善线粒体动力学失衡	牡荆素	下调 Drp1、上调 MFN2
	通脉方	提升 Mfn2 与 OPA1 的表达
	天麻素	促进 Nrf2 核转位
	金盏花苷 E	上调 Mfn1,下调 Drp1
	双参宁心胶囊	上调 OPA1,下调 Drp1
	参元丹	激活 PINK1/Parkin 信号通路
	红景天	促进自噬流的正常运转
	罗汉果苷 V	降低 Bax、增加 Bcl-2 水平
改善线粒体细胞凋亡	人参皂苷 R1	调节 Bcl-2/Bax 比值
	理气活血滴丸	激活 HIF-1α/BNIP3 通路

超载;丹酚酸 B 和白藜芦醇能够抑制 NLRP3 炎症小体-Caspase-1 轴及其下游的炎症反应,从而减轻炎症细胞凋亡和炎症损伤。此外,多种中药复方,如益气活血方、桃红四物汤和理气活血滴丸,在多个途径上发挥协同作用;通过 AMPK/SIRT1/PGC-1α 促进线粒体生物发生,改善线粒体动力学失衡,实现轻度自噬激活或抑制过度自噬,减少 ROS 产生和mPTP 易感性,并增强蛋白稳态。总体而言,这些作用赋予了系统性调节线粒体功能的能力,减轻了 MIRI 的负担。

尽管有大量实验证据支持中医药在 MIRI 中的保护作用,但证据链中仍存在空白。首先,当前研究大多局限于体外细胞系统或小型动物模型,缺乏严格设计的临床试验;其次,中药方剂成分的复杂性使得精确识别生物活性成分和关键分子靶点变得具有挑战性,不同研究中在药材来源、剂量和制备方法上的差异进一步限制了可重复性和跨研究的可比性;最后,许多研究仍聚焦于单个化合物或单一途径,不足以全面阐明中医药的系统性和多途径协同作用。

未来的研究应优先进行临床调查,以阐明生物活性中药分子与线粒体功能之间的协同作用,从而构建一个从机制洞察到转化应用的连续证据链。

参考文献

[1] LESNEFSKY E J, CHEN Q, TANDLER B, et al. Mitochondrial dysfunction and myocardial ischemia-reperfusion: Implications for novel therapies[J]. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2017, 57: 535-565.

[2] ZHANG C X, CHANG X, ZHAO D D, et al. Mitochondria and myocardial ischemia/reperfusion injury: Effects of Chinese herbal medicine and the underlying mechanisms[J]. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2025, 15(2): 101051.

[3] CHANG X Y, ZHANG K, ZHOU R, et al. Cardioprotective effects of salidroside on myocardial ischemia - reperfusion injury in coronary artery occlusion-induced rats and Langendorff-perfused rat hearts[J]. International Journal of Cardiology, 2016, 215: 532-544.

[4] WANG Y Z, WANG Y L, CHE H J, et al. Sappanone A: A natural PDE4 inhibitor with dual anti-inflammatory and antioxidant activities from the heartwood of Caesalpinia sappan L[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 304: 116020.

- [5] 李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1636–1653.
- [6] ZHAO Z Y, LI B X, CHENG D W, et al. miRNA-541-5p regulates myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting ferroptosis[J]. Journal of Cardiothoracic Surgery, 2025, 20(1): 63.
- [7] MENDOZA A, PATEL P, ROBICHAUX D, et al. Inhibition of the mPTP and lipid peroxidation is additively protective against I/R injury[J]. Circulation Research, 2024, 134(10): 1292–1305.
- [8] MO G X, LIU X, ZHONG Y Y, et al. IP3R1 regulates Ca^{2+} transport and pyroptosis through the NLRP3/Caspase-1 pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Cell Death Discovery, 2021, 7(1): 31.
- [9] LI Y L, HU H M, CHU C, et al. Mitochondrial calcium uniporter complex: An emerging therapeutic target for cardiovascular diseases (Review)[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2025, 55(3): 40.
- [10] ASHOK D, PAPANICOLAOU K, SIDOR A, et al. Mitochondrial membrane potential instability on reperfusion after ischemia does not depend on mitochondrial Ca^{2+} uptake[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2023, 299(6): 104708.
- [11] 文 聪. GSK3 β 抑制 MYC 加重心肌缺血/再灌注损伤的作用与机制研究[D]. 南充: 川北医学院, 2024.
- [12] PATEL P, MENDOZA A, RAMIREZ D, et al. The adenine nucleotide translocase family underlies cardiac ischemia-reperfusion injury through the mitochondrial permeability pore independently of cyclophilin D[J]. Science Advances, 2024, 10(50): eadp7444.
- [13] MORCIANO G, PINTON P. Modulation of mitochondrial permeability transition pores in reperfusion injury: Mechanisms and therapeutic approaches[J]. European Journal of Clinical Investigation, 2025, 55(1): e14331.
- [14] CARRER A, LAQUATRA C, TOMMASIN L, et al. Modulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition: A journey from F-ATP synthase to ANT[J]. Molecules, 2021 Oct 26, 26(21): 6463.
- [15] SU X, ZHOU M, LI Y, et al. Mitochondrial damage in myocardial ischemia/reperfusion injury and application of natural plant products[J]. Oxidative Medicine & Cellular Longevity, 2022, 2022: 8726564.
- [16] ZHONG Z Y, LIANG S, SANCHEZ-LOPEZ E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature, 2018, 560(7717): 198–203.
- [17] YIN S Y, HAN K X, WU D, et al. Tilianin suppresses NLRP3 inflammasome activation in myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of TLR4/NF- κ B and NEK7/NLRP3[J]. Frontiers in Pharmacology, 2024, 15: 1423053.
- [18] KANG Z, YANG M, LIU Y, et al. Myocardial mitochondrial antiviral signaling protein promotes heart ischemia-reperfusion injury via RIG-I signaling in mice[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 5101.
- [19] WANG S, ZHANG K, HUANG Q, et al. TLR4 signalling in ischemia/reperfusion injury: a promising target for linking inflammation, oxidative stress and programmed cell death to improve organ transplantation outcomes. Frontiers in Immunology[J]. 2024, 15: 1447060.
- [20] WANG J Y, ZHUANG H W, JIA L Q, et al. Nuclear receptor subfamily 4 group A member 1 promotes myocardial ischemia/reperfusion injury through inducing mitochondrial fission factor-mediated mitochondrial fragmentation and inhibiting FUN14 domain containing 1-dependent mitophagy[J]. International Journal of Biological Sciences, 20(11): 4458–4475.
- [21] XIANG Q, YI X, ZHU X H, et al. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2024, 35(3): 219–234.
- [22] QIN D Z, JIA X F, HANNA A, et al. BAK contributes critically to necrosis and infarct generation during reperfused myocardial infarction[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2023, 184: 1–12.
- [23] DU Y Y, LI J, CAI C, et al. Plantamajoside alleviates hypoxia-reoxygenation injury through integrin-linked kinase/c-Src/Akt and the mitochondrial apoptosis signaling pathways in H9c2 myocardial cells[J]. BMC Complementary Medicine and Therapies, 2023, 23(1): 64.
- [24] 陈国栋, 罗素新. 秋水仙碱通过激活 AMPK 减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(2): 226–235.
- [25] GAO Y, LI H G, QUE Y K, et al. Lycium barbarum polysaccharides (LBP) suppresses hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced rat H9C2 cardiomyocytes pyroptosis via Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 280(4): 135924.
- [26] CHEN C G, LIU W H, GU X J, et al. Baicalin-loaded Polydopamine modified ZIF-8 NPs inhibits myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2024, 35(12): 1863–1878.
- [27] 覃浩昌, 杨 漾, 张慧卿, 等. 芍药苷调控氧化三甲胺对心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(5): 803–809.
- [28] WANG C, WANG Y H, SONG D D, et al. Therapeutic effects of modified Si-Miao-yong-an decoction in the treatment of rat myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022, 2022: 1442405.
- [29] 黄小楼, 平兰芝, 谭晓波, 等. 益气活血药方对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠氧化应激及线粒体能量代谢的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(4): 597–602.
- [30] ZHAO H X, CHEN S Q, CAO N, et al. Berberine is a novel mitochondrial calcium uniporter inhibitor that disrupts MCU-EMRE assembly[J]. Advanced Science, 2025, 12(17): 2412311.
- [31] WANG R Y, WANG M, LIU B, et al. Calenduloside E protects against myocardial ischemia-reperfusion injury induced calcium overload by enhancing autophagy and inhibiting L-type

- Ca²⁺ channels through BAG3[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 145: 112432.
- [32] JIANG L L, ZHOU X, ZHAO X L, et al. Tetrandrine down-regulates TRPV2 expression to ameliorate myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via regulation of cardiomyocyte apoptosis, calcium homeostasis and mitochondrial function[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2024, 964: 176246.
- [33] LI J H, YANG Y K, WANG H, et al. Baicalein ameliorates myocardial ischemia through reduction of oxidative stress, inflammation and apoptosis via TLR4/MyD88/MAPKS/NF- κ B pathway and regulation of Ca²⁺ homeostasis by L-type Ca²⁺ channels[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 842723.
- [34] CHANG X, ZHOU S Y, LIU J F, et al. Zishenhuoxue decoction-induced myocardial protection against ischemic injury through TMBIM6-VDAC1-mediated regulation of calcium homeostasis and mitochondrial quality surveillance[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155331.
- [35] HU T, ZOU H X, LE S Y, et al. Tanshinone IIA confers protection against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis and apoptosis via VDAC1[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2023, 52(5): 109.
- [36] HE Y G, XI J K, ZHENG H, et al. Astragaloside IV inhibits oxidative stress-induced mitochondrial permeability transition pore opening by inactivating GSK-3 β via nitric oxide in H9c2 cardiac cells[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 2012: 935738.
- [37] WANG Y, LI S N, LI W Q, et al. Cardiac-targeted and ROS-responsive liposomes containing puerarin for attenuating myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Nanomedicine*, 2024, 19(28): 2335-2355.
- [38] WEI X H, CHEN J, WU X F, et al. Salvianolic acid B alleviated myocardial ischemia-reperfusion injury via modulating SIRT3-mediated crosstalk between mitochondrial ROS and NLRP3[J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156260.
- [39] LONG T Y, PAN W, LI F, et al. Berberine up-regulates miR-340-5p to protect myocardial ischaemia/reperfusion from HMGB1-mediated inflammatory injury[J]. *ESC Heart Failure*, 2023, 10(2): 931-942.
- [40] XING Z Z, HE Q, XIONG Y L, et al. Systematic pharmacology reveals the antioxidative stress and anti-inflammatory mechanisms of resveratrol intervention in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 2021(1): 5515396.
- [41] ZHAI P, CHEN Q Y, WANG X X, et al. The combination of Tanshinone IIA and Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the STING pathway[J]. *Chinese Medicine*, 2024, 19(1): 34.
- [42] YANG Y M, ZHU Y, LIU C Y, et al. Taohong Siwu decoction reduces acute myocardial ischemia-reperfusion injury by promoting autophagy to inhibit pyroptosis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 321: 117515.
- [43] 薛威. 牡荆素通过 Epac1-Rap1 信号通路调节线粒体功能障碍减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [44] ZHAO Y, GUO R, LI L, et al. Tongmai formula improves cardiac function via regulating mitochondrial quality control in the myocardium with ischemia/reperfusion injury[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 132: 110897.
- [45] 程巧巧. 天麻素保护心肌细胞对抗缺血再灌注损伤的作用及其机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [46] 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]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020: 2415269.
- [47] 辛高杰, 陈原原, 刘子馨, 等. 双参宁心胶囊调控线粒体分裂、融合减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(7): 87-94.
- [48] ZHANG Z H, ZHOU M X, LIU H X, et al. Protective effects of Shen Yuan Dan on myocardial ischemia-reperfusion injury via the regulation of mitochondrial quality control[J]. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 2023, 13(2): 395-407.
- [49] ZHAO J, ZHANG J W, LIU Q, et al. Hongjingtian injection protects against myocardial ischemia reperfusion-induced apoptosis by blocking ROS induced autophagic-flux[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 135: 111205.
- [50] XU X J, MAO C H, ZHANG C B, et al. Salvianolic acid B inhibits ferroptosis and apoptosis during myocardial ischemia/reperfusion injury via decreasing the ubiquitin-proteasome degradation of GPX4 and the ROS-JNK/MAPK pathways[J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 4117.
- [51] 李慧. 罗汉果苷 V 通过上调 Sirt1 调控线粒体质量控制减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [52] ZHU T, WAN Q. Pharmacological properties and mechanisms of Notoginsenoside R1 in ischemia-reperfusion injury[J]. *Chinese Journal of Traumatology*, 2023, 26(1): 20-26.
- [53] 刘田静, 陈向云, 汤小芳, 等. 理气活血滴丸通过调控 HIF-1 α /BNIP3 信号通路抑制细胞凋亡改善大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制[J]. *北京中医药大学学报*, 2025, 48(6): 802-810.
- [54] 王明燕, 宣清清, 许玲. 红景天苷介导 p38 MAPK 信号通路抑制脂多糖诱导的心肌细胞焦亡及氧化损伤[J]. *广东医学*, 2023, 44(10): 1216-1222.

(本文编辑 匡静之)