

中药抗心肌缺血再灌注损伤的研究进展

汪雯静, 国竞仪, 牛雨静, 翁夏楠, 何娜, 周芳美*

浙江中医药大学, 浙江 杭州

收稿日期: 2022年6月22日; 录用日期: 2022年7月22日; 发布日期: 2022年7月29日

摘要

心肌缺血是一种常见的病理状态, 通过手术等方式促使缺血心肌组织恢复血流供应, 会造成心肌细胞二次损伤, 即心肌缺血再灌注损伤(MI/RI)。临床常用的机械治疗干预和药物策略被用于保护心肌免受MI/RI, 但效果并不理想。中药在治疗心肌供血不足方面拥有显著的疗效。中药治疗用整体的思维, 针对不同个体, 制定具有特异性的治疗方案, 具有多层次、多靶点、不良反应少等优点, 对于机理复杂的心肌缺血再灌注损伤具有独特优势和治疗效果。本文旨在对中药抗心肌缺血再灌注损伤的相关研究进行综述, 为心肌缺血再灌注损伤的临床治疗提供科学的理论依据。

关键词

单味中药, 中药药对, 中药复方, 心肌缺血再灌注损伤

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Anti-Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury

Wenjing Wang, Jingyi Guo, Yujing Niu, Xia'nan Weng, Na He, Fangmei Zhou*

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

Received: Jun. 22nd, 2022; accepted: Jul. 22nd, 2022; published: Jul. 29th, 2022

Abstract

Myocardial ischemia is a common pathological condition, which can cause secondary injury of myocardial cells, namely myocardial ischemia/reperfusion injury (MI/RI), by restoring blood supply to ischemic myocardial tissue through surgery. Mechanistic interventions and drug strategies com-

*通讯作者。

monly used in clinical practice have been used to protect the myocardium from MI/RI, but have not been effective. Chinese medicine has a remarkable curative effect in treating myocardial insufficiency. Traditional Chinese medicine therapy uses holistic thinking to develop specific treatment plans for different individuals. It has the advantages of multiple levels, multiple targets and few adverse reactions, and has unique advantages and therapeutic effects for myocardial ischemia/reperfusion injury with the complex mechanism. The purpose of this paper is to review the related research of Chinese medicine anti-myocardial ischemia/reperfusion injury and provide a scientific theoretical basis for clinical treatment of the myocardial ischemia/reperfusion injury.

Keywords

Single Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicine Pair, Traditional Chinese Medicine Compound, Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心肌缺血的病理状态在人群中较为常见，当前我国患病率呈逐年上升趋势[1]。心肌缺血时，心肌细胞大面积凋亡、坏死，由于其低增殖能力而使受损区域无法有效再生和恢复。目前国内外临床采用血运重建治疗，可有效避免或延缓疾病进展和细胞死亡。但越来越多的证据表明，血管和心肌组织恢复血流后心肌受损程度会进一步加重从而再次造成心肌损害，即心肌缺血再灌注损伤(Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury, MI/RI) [2]。因此，心肌缺血再灌注损伤成为治疗心肌缺血疾病的一大瓶颈。现代研究表明，MI/RI 发病机制主要包括自由基蓄积、钙离子超载、炎症反应等。尽管临床治疗手段不断完善，但 MI/RI 发病率仍未得到有效控制，对人类生命健康产生危害，使社会经济负担加重。

传统中药治疗 MI/RI 有悠久历史和较好疗效。中药具有多成分、多途径、多靶点的作用特点，可通过活血祛瘀、养阴通络、清热泻火、清热解毒、补阴益气、祛风除湿等来发挥疗效。现代研究表明，单味中药、中药对、中药复方对治疗 MI/RI 均有较好疗效。本文将从中药抗 MI/RI 的临床治疗效果、实验研究及作用机制进行综述，为探究 MI/RI 的发生机制以及如何有效降低其发病率等提供理论依据。

2. 中药治疗

2.1. 单味中药

2.1.1. 黄芪

黄芪具有保护心脑血管、提高免疫功能、抑制氧化应激反应、清除自由基等药理作用，含有皂苷、多糖等多种主要有效成分。黄芪皂苷(Astragaloside)属于三萜皂苷类化合物，主要有黄芪皂苷(I~VII)、异黄芪皂苷(I、II)、乙酰基黄芪皂苷(Cyclocephalosite II)和大豆皂苷(Trojanoside A、H)四大类。周吉燕等使用多种黄芪皂苷有效成分的实验结果表明，黄芪皂苷具有很好的改善心肌功能的作用，且不同种类的黄芪皂苷对 MI/RI 具有不同作用[3]。马园园等研究发现，黄芪总皂苷可促进心肌细胞能量代谢，其中黄芪甲苷可以使心肌细胞膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性降低。黄芪多糖能抑制因为损伤引起的四项心肌酶升高，有效缓解心肌缺血再灌注损伤[4]。王元元等人的研究表明，黄芪多糖通过抑制 TLR4 和 NF- κ B p65 磷酸化水

平,从而改善心脏的炎症反应,对治疗急性病毒性心肌炎具有显著疗效[5]。程燕等人研究发现,黄芪多糖处理过的心肌细胞,细胞凋亡水平下降,炎性细胞显著减少,心肌组织的病理性形态改变得到明显改善[6]。综上,黄芪能通过抗氧化和提高糖代谢,使心肌细胞能量代谢增加,改善心脏的收缩及舒张功能,同时还可以通过削弱心肌酸中毒、减弱氧化应激反应对心肌起到更好的保护作用。

2.1.2. 生地黄

生地黄有清热凉血,养阴生津之功效,王志江等通过研究发现,它还具有降低血压、镇静、抗炎、抗过敏、促进血液凝固、降低血糖等作用[7]。彭辉在研究地黄多糖对心肌缺血大鼠的保护作用时,通过测定大鼠心肌梗死的面积和观察其心肌组织的病理性形态学改变,发现经地黄多糖治疗后,心肌缺血大鼠的心肌组织病变得得到改善。除此之外,他还通过实验证明了地黄多糖能够通过降低大鼠血清中AST、CPK的含量,升高大鼠心肌组织中的SOD、CAT的活性来保护大鼠的心脏细胞[8]。综上,生地黄可以通过增强抗氧化酶活性来减轻氧化应激损伤,从而对心肌产生保护作用。

2.1.3. 石斛

现代药理研究表明,石斛具有抗炎、抗氧化、抗凝血、保护神经系统、提高免疫系统的抵御力等作用。石斛中能分离出多种具有清除氧自由基作用的有效化学成分。石斛多糖的作用较为显著,可以较好地升高抗氧化酶的活性[9]。徐珊等的实验通过建立H9C2大鼠心肌细胞缺氧/复氧模型进行研究,发现石斛多糖预处理组的细胞存活率更高,ROS水平的表达被抑制,使MDA、LDH的含量降低,细胞凋亡率下降,证明石斛中的有效成分多糖对心肌具有保护作用[10]。综上所述,石斛中含有许多抗氧化剂和氧自由基清除剂,能有效降低心肌缺血再灌注造成的氧化损伤。

2.2. 中药药对

药对是在长期中医临床治疗中总结出的两味中药的固定搭配,是中药配伍的基础。两味相对固定药物的配对使用,有助于药物间在药效上发挥协同作用或在毒性上发挥拮抗作用。中药通过促进血管新生治疗心肌缺血是一种新的治疗思路。利用中药的组成复杂的特点,通过多靶点、多环节、多因素的交互作用促进血管新生[11]。治疗心肌缺血的中药药对多有活血祛瘀、益气补血之功效。具体见表1。

Table 1. The function and mechanism of traditional Chinese medicine pairs

表 1. 常用中药对及其功能和作用机制

| 中药对 | 主要功能 | 作用机制 |
|---------|-------------------------------|-------------------------------------|
| 葛根 - 川芎 | 促进血液循环、解肌止痛、益肾养血、活血化瘀 | 抑制血小板的聚集、清除自由基、改善炎症水肿 |
| 乳香 - 没药 | 活血化瘀、消肿生肌、消肿解毒、止痛、流通经络 | 有良好的抗炎活性、减少细胞凋亡、抑制炎症反应、减少氧化应激 |
| 黄芪 - 红花 | 益气活血、化瘀止痛、托毒生肌、补气健脾、脱毒排脓、活血化瘀 | 降低血小板聚集,促进血管新生、抗氧化、清除自由基、抑制炎症反应 |
| 黄芪 - 水蛭 | 气血相关、补气活血、行气通脉、活血化瘀、益气补气 | 促进血管增生、促进骨髓细胞增生、抗细胞凋亡、降低血小板凝集率及血液黏度 |
| 川芎 - 当归 | 活血祛瘀、补血生新、调经活血、活络止痛 | 扩张冠脉,增加冠状动脉血流量,增加心肌供氧量 |

2.3. 中药复方

中药复方是中药治疗中最常见的一种形式,通过多种中药的协同作用可有效治疗相关病症,广泛应用于临床疾病的治疗。研究发现许多经典名方除广为认知的疗效外,还具有抗 MI/RI 的作用,如补阳还五汤、通心络、养阴通脑等。

2.3.1. 补阳还五汤

补阳还五汤是由黄芪、桃仁、红花、当归尾、地龙、川芎、赤芍七味药组成,在临床防治缺血性脑卒中的应用广泛。相关研究表明,它能通过抑制血小板聚集、抑制钙超载、减轻自由基损伤、抗炎反应、抗神经元凋亡等几种方式来减轻心肌损伤,且该复方的最佳治疗时间窗口为缺血再灌注的 4 小时之内,证明该复方在治疗脑缺血早期的效果更佳。由于补阳还五汤中的中药成分复杂,因此多采用网络药理学方法对其作用机理进行研究[12]。刘楠等人基于此方法对补阳还五汤治疗脑缺血作用机制进行研究,发现其可能是通过减轻血管内皮的氧化损伤、活化抗氧化酶、减轻脑组织神经细胞的损伤,从而在脑缺血部位发挥保护作用[13]。综上所述,补阳还五汤在生物层面和分子层面发挥作用,通过抑制钙超载、降低自由基损伤、减轻炎症反应等,修复脑缺血再灌注损伤组织,缓解损伤进程。

2.3.2. 通心络胶囊

通心络胶囊主要是由人参片、水蛭、赤芍药、冰片等中药制成,益气活血、通络止痛之功效显著。高志杰等人研究时发现,通心络胶囊可以清除自由基,抑制钙超载,削弱一氧化氮毒性,并促进血管内皮生长因子释放,从而有效保护神经细胞,且该胶囊在脑缺血再灌注后的第三天,保护作用尤为明显[14]。相关研究表明,通心络胶囊在炎症反应方面疗效显著,通过联合阿托伐他汀、阿斯匹林,治疗短暂性脑缺血,可显著削弱机体内的炎症反应因子释放水平,血小板积聚受到抑制,改善局部微循环。然而,该胶囊作用机制繁杂,其作用机理不易阐明。现多利用网络药理学方法进行研究,为研究循证医学系统提供一种新范式[15]。综上,通心络胶囊可以通过抑制钙超载、抗自由基、减缓炎症反应、改善血液循环,有效缓解脑缺血再灌注损伤。

2.3.3. 养阴通脑颗粒

养阴通脑颗粒是由浙江中医药大学制剂重点实验室制备的一种国家创新药。由生地黄、石斛、黄芪、葛根、水蛭、川芎等按一定比例配制而成,具有补气养阴、活血化瘀,疏通脉络之功效。万海同等人研究发现,养阴通脑可以降低脑组织内皮素-1 基因的表达水平,抑制血小板聚集,在抗细胞缺血再灌注损伤方面具有协同效应[16]。王玉等人证明其具有抑制脂质过氧化、降低氧化应激、促进局部血液循环、减少血栓形成、减轻炎症反应、降低细胞内钙超载等多重作用,因而常被应用于组织缺血再灌注损伤的治疗[17]。综上,养阴通脑可以从调节基因表达、抗氧化、抗炎等多方面,可用于治疗组织缺血再灌注损伤。

3. 中药治疗心肌缺血再灌注损伤的机制

3.1. 抗氧自由基蓄积

ROS 在 MI/RI 损伤中起重要作用。正常心肌细胞内,促氧化系统与抗氧化系统处于动态平衡,使 ROS 的生成维持在基础水平[18]。但在缺血区的心肌细胞和内皮细胞在再灌注时,ROS 清除系统功能降低,生成系统功能增强,促氧化系统和抗氧化系统无法维持平衡,产生氧化应激反应,导致生成的 ROS 出现堆积。李瑛等人的研究表明,苦碟子注射液(KDZ)可以通过提升机体抗氧化酶的功能,消除自由基,对心肌细胞起到保护作用[19]。而 ROS 的异常蓄积会造成细胞膜和线粒体的损伤。线粒体损伤致细胞能量代谢异常,ATP 生成受阻;细胞膜损伤使细胞膜通透性发生改变,产生新的离子通道,心肌细胞内钙离

子超载,进而引发 MI/RI [20]。张振等人的研究表明,山楂叶的主要活性物质山楂叶总黄酮,可以通过控制 Ca^{2+} 浓度稳定,维持线粒体膜稳定性来提高 MI/RI 大鼠心肌线粒体呼吸功能,加快能量代谢[21]。Nrf2 信号通路多种因素调控可改善抗氧化防御系统,其机制可能与通过刺激 Akt/ERK1/2/Nrf2 信号通路有关[22]。据樊荣等的研究表明,经白杨素治疗的心肌缺血再灌注组的大鼠,心肌组织中的 Nrf2 含量较高,Nrf2 信号通路激活抗氧化因子,调控抗氧化酶系的表达水平,使体内的抗氧化能力得到提高,保护细胞免受氧化损害。在机体中起到了抗氧化作用[23]。

3.2. 抗细胞内钙离子超载

心肌细胞内钙离子超载是损坏心肌收缩功能的重要影响因素,包括线粒体钙离子超载和细胞质自由钙离子超载。唐梅对天香丹胶囊抗心肌缺血的作用通路的研究中发现,天香丹胶囊含药血浆能间接调控雌激素通路,从而减轻钙超载水平和钙通道上 IP3R 的蛋白表达[24]。

据研究表明,线粒体是调节心肌细胞中钙离子的主要效应之一,MI/RI 后过量的 ROS 产生会造成线粒体的损伤,ATP 合成障碍,使细胞膜上依赖 ATP 的心肌浆网 ATP 酶(SERCA-2a)因 ATP 合成不足而导致活性下降,不能将胞浆中过多的钙离子泵回到肌质网(SR)中,导致钙离子超载[25]。李雅等人的研究发现,益心泰可以通过促进心肌组织 SERCA-2a、CaN 的 mRNA 及蛋白的表达水平,降低心肌细胞 Ca^{2+} 浓度,使心肌结构、心肌功能不断调整,进而改善心力衰竭,起到抗心肌缺血再灌注损伤的作用[26]。

3.3. 抗炎症反应

缺血后体内促炎因子表达增加,产生炎症反应,加重组织的损伤及凋亡,与缺血后心脏功能的损伤及细胞坏死程度成正相关。有研究表明,当心脏缺血再灌注后,促炎因子的释放使得炎症细胞不断堆积,导致了血管堵塞、管腔变窄和心肌细胞凋亡[27]。在 Bai 等的研究中发现,鹰嘴豆素 A 显著降低 MI/RI 大鼠血清中 IL-1、IL-18、IL-6 和 $\text{INF-}\alpha$ 的生成,抑制 TLR4、MyD88、NLRP3、ASC、caspase-1 的表达水平以及 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 和 NF- κB 的磷酸化。可见 BCA 通过负性调节 TLR4/NF- κB /NLRP3 信号通路抑制炎症反应起到心脏保护作用[28]。Nod 样受体蛋白(NLRP3)炎症小体被激活,加剧心肌缺血再灌注损伤。大量实验证实[29][30],NLRP3 炎症小体通过 TLR4/NF- κB /NLRP3 通路激活后,介导 caspase 1 活化进而促进细胞白介素-1 β 及细胞白介素-18 的成熟和分泌,诱导细胞凋亡。根据王丹姝等人的研究[31],葛根中提取的类黄酮类化合物葛根素,可以通过阻碍 TLR4/MyD88/NF- κB 通路被激活,抑制 NLRP3 炎症小体的活化,从而改善 MIRI。心脏内皮的结构由于心肌细胞凋亡而被破坏,导致内皮细胞的功能受到影响,间接地削弱了中性粒细胞的黏附作用。游离的中性粒细胞在血管中积聚,又会造成内皮破损、水肿,堵塞毛细血管,进一步破坏内皮细胞,造成血管重建却无法反流的现象[20]。据刘湘钰等的研究来看,经丹皮酚处理后的大鼠血清 TNF- α 明显降低, TNF- α 生成减少,减少了中性粒细胞的浸润,减轻炎症反应,进而起到保护细胞的作用[32]。

3.4. 抗细胞凋亡

氧自由基积存、钙离子超载、炎症反应可引发或加剧心肌细胞凋亡、心肌细胞丢失,从而引起心肌损伤,导致心肌梗死[33]。据王秋静等人的研究表明,红景天苷通过抑制 ROS 和钙离子介导细胞细胞凋亡过程中最主要蛋白酶 caspase-3 的活性,从而减少细胞凋亡。细胞凋亡是造成心肌损伤的重要因素[34]。有研究表明,当大量细胞凋亡发生后,会导致持续的无菌性炎症,正常的心肌细胞被瘢痕组织代替,使心脏的结构发生改变,导致心脏衰竭[35]。据陈乘波等人的研究,在使用川穹中的有效成分川穹嗪后, JAK2/STAT3 信号通路被激活,使得心肌细胞更新加快,新生的心肌细胞使缺血症状得到有效缓解,从

而起到了保护心肌的作用[36][37]。

4. 结语与展望

寻找有效减轻 MI/RI 损伤的方法可以极大的推动临床治疗的发展,也是当前研究的热门之一。随着 MI/RI 损伤病理机制研究地不断深入,相关治疗靶点被相继发现。因此,中医药可通过多种不同途径,进行多个不同靶点的综合治疗,从而弥补了西医在 MI/RI 的治疗中采用的再灌注治疗的缺陷。近年来,中药在防治 MI/RI 方面的研究有很大进展,许多中药成分,中药对,中药复方的药理实验及临床研究中呈现出显著的治疗效果,为 MI/RI 的治疗提供了一个新的思路。本文综述了部分单味中药、中药药对、中药复方通过抗氧自由基蓄积、抗细胞内钙离子超载、抗炎症反应、抗细胞凋亡等途径发挥抗心肌缺血在灌注损伤的作用,为中药治疗心肌缺血在灌注损伤提供了科学依据。由于中药种类多样,成分复杂,作用机理复杂,尚未形成一个较为完整的体系。因此,加大治疗心肌缺血在灌注损伤中药的开发力度,将会有效推进心肌缺血疾病的临床研究进展。

致 谢

对提供指导和帮助者、给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者,表示感谢。

参考文献

- [1] Han, J.H., Tan, H., Duan, Y.J., *et al.* (2019) The Cardioprotective Properties and the Involved Mechanisms of NaoX-inTong Capsule. *Pharmacological Research*, **141**, 409-417.
- [2] 夏君彦, 李冬. 心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(21): 3329-3334.
- [3] 赵旭, 毛鑫, 李春天, 王峰. 间充质干细胞治疗心肌缺血再灌注损伤的作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(1): 130-134.
- [4] 周吉燕, 樊懿, 孔建龙, 吴大正, 胡之璧. 黄芪中不同提取成分对在体大鼠心肌缺血-再灌注损伤的心功能影响[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(5): 300.
- [5] 马园园, 王静, 罗琼, 刘成海, 陶艳艳. 黄芪总皂苷药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(7): 153-157.
- [6] 王元元, 邓卫平, 李晓强, 彭吉霞. 黄芪多糖提高脑卒中后抑郁模型大鼠学习能力的实验观察[J]. 实验动物与比较医学, 2019, 39(6): 443-448.
- [7] 程燕, 陈志明, 李莉, 严静. 黄芪多糖对脓毒症大鼠心脏功能及炎症因子水平的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(5): 354-359.
- [8] 王志江, 魏国栋, 马思缙. 地黄多糖的化学和药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 231-235.
- [9] 彭辉. 地黄多糖对心肌缺血再灌注损伤大鼠保护作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(6): 39-42.
- [10] 张雪琴, 赵庭梅, 刘静, 赵若茜, 郑世刚, 淳泽, 胡亚东. 石斛化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(13): 3174-3182.
- [11] 徐珊, 胡楠. 铁皮石斛多糖对 H9c2 大鼠心肌细胞缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(5): 766-769.
- [12] 赵石, 段佳林, 陶星茹, 刘珂娣, 苏晶, 杨红莲, 白杨, 卫培峰, 奚苗苗. 中药促进血管新生治疗冠心病的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(4): 682-686.
- [13] 于潇, 王贵阳, 侯宇东, 姜艳艳, 张薇, 刘斌. 中药抗脑缺血再灌注损伤的作用及其机制的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(5): 1471-1484.
- [14] 刘楠, 姜云耀, 黄婷婷, 侯金才, 刘建勋. 基于网络药理学方法研究补阳还五汤治疗脑梗死的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(11): 2190-2198.
- [15] 高志杰, 王立新. 通心络胶囊对脑缺血再灌注损伤小鼠的保护作用及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 93-99.

- [16] 薛满忠, 米国青, 王连辉, 等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀、阿司匹林治疗缺血性卒中脑动脉狭窄疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(35): 3922-3924.
- [17] 万海同, 别晓东, 姚政, 徐彬等. 养阴益气活血方治疗气阴两虚证、瘀血阻络证缺血性中风疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(3): 281-286.
- [18] 王玉, 何昱, 杨洁红, 万海同. 养阴通脑颗粒对大鼠脑缺血/再灌注损伤后 Caspase-3、Bcl-2、Bax mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 3875-3878.
- [19] 陈俞材, 方莲花, 杜冠华. 丹参水溶性化合物抗心肌缺血作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2015(2): 162-165.
- [20] 李瑛, 邵鑫, 李春燕, 毕成浩, 王幸, 王玉明, 李钰, 杨彬, 李遇伯. 基于代谢组学的苦碟子注射液抗心肌缺血作用机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(3): 789-798.
- [21] 李翼. 葱白提取物单体硫化物 S1 抗心肌缺血再灌注损伤及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族大学, 2019: 5-52.
- [22] 张振, 刘婵, 王国龙, 王猛. 山楂叶总黄酮对心肌缺血再灌注大鼠心肌线粒体呼吸功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(12): 2000-2003.
- [23] Yang, X.Y., He, T.M., Han, S.J., Zhang, X.Y., Sun, Y., Xing, Y.W. and Shang, H.C. (2019) The Role of Traditional Chinese Medicine in the Regulation of Oxidative Stress in Treating Coronary Heart Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, Article ID: 3231424. <https://doi.org/10.1155/2019/3231424>
- [24] 樊荣, 李龙, 乔中原, 王俊平, 张琪, 马磊. 白杨素对心肌缺血再灌注损伤大鼠 Nrf2/HO-1 信号通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(8): 815-819+824.
- [25] 唐梅. 基于网络药理学学天香丹抗心肌缺血的体外药效试验研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021: 9-82.
- [26] Kawada, T., Yamazaki, T., Akiyama, T., Hayama, Y. and Sugimachi, M. (2019) Mild Hypothermia Is Ineffective to Protect against Myocardial Injury Induced by Chemical Anoxia or Forced Calcium Overload. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 73, 100-104. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000639>
- [27] 李雅, 魏佳明, 李玉莹, 郭志华. 益心泰有效组分对扩张型心肌病心力衰竭兔心肌组织 CaN、SERCA2a mRNA 及蛋白表达水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(32): 4086-4093.
- [28] Ong, S.B., Hernández-Reséndiz, S., Crespo-Avilan, G.E., et al. (2018) Inflammation Following Acute Myocardial Infarction: Multiple Players, Dynamic Roles, and Novel Therapeutic Opportunities. *Pharmacology & Therapeutics*, 186, 73-87. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.001>
- [29] Bai, Y.J., Li, Z.G., Liu, W.H., Gao, D., Liu, M. and Zhang, P.Y. (2019) Biochanin A Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through the TLR4/NF- κ B/NLRP3 Signaling Pathway. *Acta Cirurgica Brasileira*, 34, e201901104.
- [30] Gros Lambert, M. and Py, B.F. (2018) Spotlight on the NLRP3 Inflammasome Pathway. *Journal of Inflammation Research*, 11, 359-374. <https://doi.org/10.2147/JIR.S141220>
- [31] Wang, L. and Hauenstein, A.V. (2020) 3 Inflammasome: Mechanism of Action, Role in Disease and Therapies. *Molecular Aspects of Medicine*, 76, Article ID: 100889. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100889>
- [32] 王丹姝, 燕柳艳, 孙姝婵, 等. 葛根素通过 TLR4/Myd88/NF- κ B 抑制 NLRP3 炎症小体抗大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 药学报, 2021, 56(5): 1343-1351.
- [33] 刘湘钰, 刘宽智, 张新建. 丹皮酚抑制大鼠肝缺血再灌注损伤中性粒细胞浸润及 TNF- α 释放[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(9): 1421-1425.
- [34] 刘丹勇, 夏正远, 韩荣辉, 陈昊, 刘新, 唐靖. 心肌缺血再灌注损伤机制研究的回顾与展望[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1013-1019.
- [35] 王秋静, 王添璿, 王苹, 杨丽. 红景天苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌的保护作用[J]. 中成药, 2021, 43(11): 3147-3151.
- [36] 庄金龙, 刘莉, 钟渊福, 隋艳波, 林庚海, 胡桂华, 许惠莲. 参芪利心汤对心力衰竭大鼠心肌细胞的保护作用及机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(19): 5922-5931.
- [37] 陈乘波, 陈天宝, 许友榜. 川芎嗪通过 JAK2/STAT3 信号通路调节线粒体自噬减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(7): 819-823.