

山楂对心肌缺血疾病作用的研究进展

邹太波¹, 曾小艳¹, 胡金萍^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海省中医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月19日; 录用日期: 2022年9月13日; 发布日期: 2022年9月21日

摘要

心肌缺血疾病是临床多发且常见疾病, 其发病率越发增高, 成为严重威胁人类健康, 影响生活质量的疾病。山楂作为临床常用药物, 具有降脂、抗缺血、抗氧化等多种作用, 其提取物在心肌缺血疾病的治疗中应用广泛。本文将通过探讨山楂对心肌缺血疾病的作用及机制, 为山楂在心肌缺血疾病中的治疗作用提供更可靠的依据, 提高此类疾病的疗效, 提供更多可供选择的治療方式。

关键词

心肌缺血疾病, 山楂, 作用机制

Research Progress on the Effect of Hawthorn on Myocardial Ischemic Disease

Taibo Zou¹, Xiaoyan Zeng¹, Jingpin Hu^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining Qinghai

Received: Aug. 19th, 2022; accepted: Sep. 13th, 2022; published: Sep. 21st, 2022

Abstract

Hawthorn, as a common clinical drug, has various effects such as hypolipidemic, anti-ischemic and antioxidant, and its extract is widely used in the treatment of myocardial ischemic diseases. Myocardial ischemic diseases are frequent and common clinical diseases, and their incidence is increasing, becoming a serious threat to human health and affecting the quality of life. In this paper, we will explore the therapeutic effects and mechanisms of Hawthorn on myocardial ischemic dis-

*通讯作者。

eases, with the aim of providing a more reliable basis for the therapeutic effects of Chinese medicine in myocardial ischemic diseases, improving the efficacy of such diseases and providing more alternative treatment modalities.

Keywords

Myocardial Ischemic Disease, Hawthorn, Mechanism of Action

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. 心肌缺血疾病概述

1.1. 心肌缺血疾病西医认识

心肌的缺血性疾病是由冠状动脉供血不足所引起的,以心肌重度缺血缺氧为主要症状的一类临床综合征[1],主要表现为心肌的血液灌注的不足,心肌重度贫血、低氧,体内代谢功能障碍,以及无法支撑心肌正常工作的一类疾病状态。心肌缺血疾病是临床常见病,临床上将心肌缺血疾病主要分为有症状性心肌缺血、无症状性心肌缺血两个类别,两者以是否存在胸痛症状为依据[2]。心肌缺血多发生在40岁以后,平均患病率约为6.49% [3],给病人的生命质量造成了很大的威胁。对缺血的心肌进行及时的再灌注,可以有效地保护心脏。但在再灌注的过程中,血液会对已经缺血的心脏产生重构等破坏,这也被叫做“心脏缺氧再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)” [4]。世界卫生组织的“心脏出血病症”主要包含了以下类别:心绞痛、心肌梗死、缺血性心肌病等方面。

1.2. 心肌缺血疾病的中医认识

中医认为,心肌缺血疾病主要包括心悸和胸痹两种疾病。《灵枢邪客》中云:“心者,五脏六腑之大主也,精神之所舍也。”认为心肌是“主宰之官”,是人类生命活动的主宰。早在《黄帝内经》中,就有了“胸痹”的病名,并认为造成“心悸”的原因主要有宗气外泄、心脉不通、复感外邪等方面,对心肌缺血性疾病的认识和治疗具有独到的理论和实践经验。“心悸”的病名,首见于张仲景的《伤寒论辨太阳病脉证并治》,称之为“惊悸”、“心下悸”等,“胸痹”的病名,早在《黄帝内经》中就有过记述。中医学指出,其病因大致为体虚劳倦、外邪侵袭、内伤七情、不节饮食等方面;由于先天性的禀赋缺陷,或久病导致正气被伤,或过度劳累等使得脾被损伤,引起气血的化生与运化乏源,心的功能失调,心神失去濡养,导致心悸、胸痹的产生。正如《丹溪心法惊悸怔忡》中所言:“人之所主者心,心之所养者血,心血一虚,神气不守,此惊悸之所肇端也。”六淫邪气中,寒主收引,侵袭人体以后,阳气被抑遏,阳气被郁以后,不能推动血行,血行淤滞,因而会发生心悸、胸痹等证。如《医门法律中寒门》云:“胸痹心痛,然总因阳虚,故阴得乘之。”《医学正传胃脘痛》云:“有真心痛者,大寒触犯心君。”《济生方惊悸论治》云:“惊悸者,心虚胆怯之所致也。”长时间的忧思,不能有效的缓解,导致心气被郁,心阴血被耗,心不得濡养而发生心悸。《杂病源流犀烛心病源流》中说:“总之七情之由作心痛。”内伤七情,可导致气血的升降失调,心脉失畅,发生痹阻,不通则痛,引发胸痹心痛。或饮食失节,喜食肥甘厚腻,日久则会蕴热进而化火生痰,痰火上扰心神而为悸,痹阻心脉而心痛。吴澄《不居集怔忡惊悸健忘善怒善恐不眠》中说:“心者,身之主,神之舍也。心的气血不足,功能失调,

多因痰火所扰动。”中医对心肌缺血疾病的病名，病因病机具有深刻的认识，在治疗上更是具有独到的见解。

1.3. 心肌缺血疾病的中西医治疗

心肌缺血性疾病的治疗方式基本涵盖了现代生物医学和传统医学，现代生物医学治疗的重要原理是通过提高冠脉血供和减少心脏心肌重构，从而减轻患者的临床症状，改善患者生存条件，同时有效预防心肌缺血所致梗死，延长患者生命周期。现代生物医学的内科治疗手段，一般包括有效减少造成高血脂、糖尿病、高血压等疾病的危险因素[5]，可长期口服改善心肌缺血，可缓解临床症状的药物，比如 β 受体阻滞剂、硝酸酯类等药品，同时配合使用预防心梗，改善预后的药物，一般包含能控制 COX 活性而阻断血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2)的形成，从而起到抗血小板聚集的环氧化酶抑制剂(cyclooxygenase, COX)，以及其它汀类的降血脂药物；可选择血运重建术，冠状动脉旁路术和 PCI 均能显著提高心肌缺血疾病患者生活质量，提高生存率。李东杰[6]等通过对复合冠状动脉血运重建术(hybrid coronary revascularization, HCR)研究发现，HCR 与经皮冠脉介入治疗(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)具有相当的临床结果，甚至在部分情况下临床疗效优于 PCI。宋凯等[7]通过对冠心病且年龄 ≤ 40 岁于心脏外科行冠状动脉旁路移植术治疗的患者共 12 例研究发现，冠状动脉旁路术预后良好，手术中远期疗效满意。张家彭等[8]通过对 91 例冠心病患者采用经 PCI 手术治疗临床疗效观察发现，总成功率为 97.85%，植入支架成功的患者，心绞痛缓解率为 100%，效果为显著，患者的生活质量得以提升；传统中医疗法主要以内服汤药为主，根据病因病机，区分标本缓急，采用以通为补，通补结合的治疗原则。对于标实的，以健脾化痰、益气活血、温通化痰为主，本虚为主的，治疗上则以补肾为主。对于经现代医学治疗效果欠佳，疾病反复发作的患者，可以联合中医中药结合治疗。

2. 山楂及其提取物

山楂，是指蔷薇科植物山里红 *Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N.E.Br.或山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge 的干燥果实，现在研究也包括山楂叶。黄酮类化合物是山楂及叶生理活性的主要组成部分[9]。现代药理学研究已经证明，山楂叶提取物除了可扩张冠状动脉，提高血流量，使缺血缺氧的心肌受到一定程度的保护，还具有降血脂、抗动脉粥样硬化等药理作用。山楂也因具有行气散瘀、化浊降脂的作用以及可以扩张冠状动脉、抗动脉粥样硬化的药理作用，注定其在心肌缺血疾病中应用广泛。现代科学研究已经证实，山楂的主要化学成分为黄酮、三萜类和有机酸类[9] [10]。其中黄酮为山楂叶生物功能活性的重要成分。早在 2005 年，山楂叶提取物就已经被《中国药典》正式收录其中。过去 10 年，山楂叶提取物被证明广泛应用于心肌缺血疾病中。本文就山楂在治疗心肌缺血疾病的应用与机制等方面展开综述，以期对山楂在心肌缺血疾病中发挥作用提供更为可靠的依据，以此提高此类疾病的疗效，为其提供可供选择的治疗方式。

3. 山楂在心肌缺血疾病中的应用

3.1. 山楂在心绞痛中的应用

心绞痛是心肌缺血疾病最有代表性的类型，其特征为在劳累或在情绪发生较大波动时，发生的具有发作性的阵发的，部位在前胸及胸骨后部，可放射到左臂内侧及肩背部的压榨样、紧迫感，通过立即休息或口服药物硝酸酯类如舌下含服甘油可有效缓解症状，山楂在心绞痛的治疗中有着广泛的应用。覃玉慧等[11]用复方三七护脉汤(山楂 10 g)治疗 60 名患有稳定性心绞痛的患者，将其随机分为研究组和对照组，对照组常规给与冠心病二级预防治疗措施，具体方案为：“阿司匹林肠溶片(0.1 g-qd)”，“阿托伐

他汀钙片(20 mg-qd)”，“琥珀酸美托洛尔片(23.75 mg-qd)”；研究组在此基础上加用复方三七护脉汤，连续给药 8 周。经治疗，研究组总的治疗有效率为 96.66%，远优于对照组的总有效率 73.33%，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。刘利等[12]选用复方三七颗粒(山楂 10 g)用于防治老年性冠心病中的稳定型心绞痛，经试验表面，复方三七颗粒联合西药治疗和单纯采用西药治疗想比较，前者可有效调控血脂、范威氏因子(von Willebrand factor, vWF)以及血管细胞粘附分子 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1)的水平，疗效也更加显著。

3.2. 山楂在心肌梗死中的应用

冷建春等[13]用人参山楂饮(山楂 10 g)治疗急性心肌梗死，选取患者 122 例，将应用西医联合人参山楂饮治疗的 62 例为治疗组，将单纯应用西医治疗的 60 例作为对照组，研究发现，人参山楂饮联合西药治疗的总有效率为 95.61%，高于西医治疗对照组的 80% ($P < 0.05$)，临产疗效等显著提高。喻斌等[14]通过对山楂叶总黄酮的动物实验研究，对冠脉结扎所引起的心肌缺血缺氧麻醉犬，冠脉结扎所致的 S-T 段抬高降低显著，血清中释放的 LDH 和 CK 减少明显，可以缩小心肌梗死的范围，使的心肌缺血的程度明显减轻。方云祥等[15]通过研究发现，山楂聚合黄酮对家兔实验性心肌梗塞具有较好的疗效；同时可使急性心肌梗死犬心外膜心电图抬高的 S-T 段显著降低，使心率减慢。

3.3. 山楂在缺血性心肌病中的应用

贾海莲等[16]通过对芪参益气滴丸加减方(山楂 10 g)的研究，发现 80 例患有缺血性心肌病心力衰竭的患者，采用芪参益气滴丸加减方联合西药与只采用血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(Angiotensin Receptor Blocker, ARB)、利尿剂等西医治疗相比，在治疗 8 周后，前者心功能具有明显改善，临床疗效总有效率 95%，左室射血分数提高，疗效优于单纯西药治疗，在心力衰竭疾病中广泛应用。万生芳等[17]通过对与山楂研究发现，大小剂量的山楂均能显著增加耐减压低氧的能力，可以降低心肌耗氧量，改善缺血心肌疾病症状。

4. 山楂治疗心肌缺血疾病的作用机制

4.1. 与抑制自由基生成，改善心肌的能量代谢有关

通常认为 MIRI 的发病与氧自由基作用、细胞内钙超载的作用、白细胞的激活等作用有关[18]。自由基，也被称为“游离基”，指的是包含了一个不对称电子的原子团。细胞在摄取氧气时，约 98% 的氧经过与葡萄糖，脂肪等细胞器的物质相结合，转变成为可以符合细胞各种生命活动所需能量，另外约 2% 的氧，则转变成富有杀伤力且具有生物活性的氧自由基。此类自由基可以破坏细胞膜的结构和功能，可以通过毁坏溶酶体，使细胞自溶，还可以经过线粒体的破坏，断绝细胞所需能量来源。当心肌处于缺血、缺氧状态，就会形成大量的氧自由基，氧自由基可使细胞线粒体丧失功能，进而损伤心肌细胞；同时使能够有效清除氧自由基的酶的系统活性显著下降来加重心肌的缺血、缺氧[19]；其还可以在细胞膜上与不饱和脂肪酸进行脂质过氧化反应，通过过氧化反应形成的血清脂质过氧化物，使细胞外的 Ca^{2+} 进到细胞内，进而发生 Ca^{2+} 超载，导致心肌细胞发生坏死，纤维组织增生，并导致能量代谢紊乱。对于清除产生的自由基，主要是通过超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)来实现，其清除能力与 SOD 的活性呈相关性。

张伟等[20]通过大鼠实验发现，山楂叶总黄酮(hawthorn leaf flavonoids, HLF)对 SOD 活性的改善非常明显，对心肌因缺血或缺血再灌注所形成的脂质过氧化反应，可明显减低发生，通过抑制自由基的产生，达到改善能量代谢，维持细胞膜稳定的作用。

4.2. 与抑制心肌缺血再灌注损伤所致的心肌细胞凋亡相关

现代科学研究证实,再灌注损伤的缺血心肌其主要病理机制之一是可以导致细胞凋亡。研究证实,心肌细胞凋亡可由缺血再灌注所诱发[21]。线粒体凋亡途径、死亡受体凋亡途径、内质网途径是现在认为的细胞凋亡的主要信号通路[22]。一种由胞质合成的线粒体蛋白 Smac (the second mitochondria-derived activator of caspase),在接受到细胞凋亡信号刺激后,通过处于N端的氨基酸与多种抑凋亡蛋白 IAPs 包括 cIAP1、cIAP2、XIAP、Survivin 等的 BIR 结构域结合使 IAPs 失活,从而解除 IAPs 对 Caspase 的抑制,促进细胞凋亡;作为跨膜蛋白的死亡受体,属肿瘤坏死因子基因超家族,其胞外特殊区域具有水解蛋白的作用,这一区域也被称为“死亡域”,Fas 属死亡受体的一种,Fas 介导凋亡先由不同的胞质蛋白与受体(FasL)的死亡域结合,然后连接蛋白即 Fas 相关死亡域蛋白(Fas-associated death domain protein, FADD)直接与 Fas 死亡域结合,FADD 激活上游 Caspase (如 Caspase-8, 10),进而活化下游效应 Caspase (如 Caspase-3, 7),导致细胞死亡;与此同时,近年来一些研究发现,细胞凋亡可通过内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, ERS)所启动,内质网中钙离子平衡遭到破坏或蛋白过量聚集会诱导位于内质网膜的 Caspase-12 表达,同时也导致胞质的 Caspase-7 转移到内质网表面。Caspase-7 可以进一步激活 Caspase-12,剪切 Caspase-3 而引发细胞凋亡[23]。

在心肌缺血后再灌注损伤时,一些实验和临床研究发现,心肌细胞就已经存在细胞凋亡现象[24] [25] [26] [27]。姚震等[28]通过对动物的实验研究,发现心肌缺血时间可影响缺血再灌注所致心肌损伤,在 30~60 min 的缺血后的再灌注,心肌细胞损伤更为明显,同时并存有心肌细胞凋亡的加重。在多种可以控制细胞凋亡的基因中, bcl-2 和 Bax 可以共同调控细胞凋亡。袁芳[29]等发现,HLF 可以下调心肌组织中的 Bax 基因表达,同时上调 bcl-2 表达,进而达到抑制心肌缺血再灌注损伤时所致的心肌细胞凋亡。

4.3. 与诱导 HO-1 的表达相关

近年来研究显示,核因子 E2 相关因子(Nrf)2/血红素加氧酶(Heme Oxygenase 1, HO-1)通路的激活在心肌缺血再灌注损伤中具有保护作用[30] [31]。HO-1 是反映氧化损伤最敏感的指标之一。HO-1 缺失能够增加心肌细胞氧化应激损伤的发生[32] [33]。周鹏思等[34]通过研究发现,激活 Nrf2 上调 HO-1 在心肌缺血再灌注损伤中具有心脏保护作用。血红素参与生物体中氧的传递和氧化还原作用,当其被分解代谢后氧化还原作用变弱,起到抗氧化的作用,HO-1 可以催化血红素的分解代谢。当心肌处于缺血缺氧等状态时,血红素会诱导 HO-1 的显著表达,HO-1 进一步催化血红素的分解代谢,使之转变为游离铁、一氧化碳和胆绿素。

高东雁等[35]通过实验发现,HLF 可以促进 HO-1 的高表达,对心肌起到一定保护作用,这种促进与剂量呈一定的依赖性,阻断 HO-1 的促分解代谢作用,HLF 的心肌保护作用明显减弱。

5. 小结

以冠心病心绞痛、心肌梗死等为代表的心肌缺血疾病在临床中广泛存在,并严重威胁着人类的健康。近年来随着对传统医药的研究不断深入,更多的中医药研究成果已经作用于临床,为心肌缺血疾病的现代医学诊断和治疗提供了新的思路和方法。因此,中西医结合治疗方案治疗心肌缺血疾病,是今后心肌缺血疾病诊疗的新趋势。山楂在心肌缺血疾病治疗过程中起到了重要的作用,以后更多能够治疗的中药新药将被开发,在造福患者,减轻症状,延缓疾病进程等方面发挥更大的作用,为临床做出更好的服务。

参考文献

- [1] 安雅芳,马娜. 缺血性心肌病的临床研究进展[J]. 中国处方药, 2017, 15(10): 16-17.

- [2] 王淑芳. 动态心电图对心肌缺血诊断价值的研究进展[J]. 中国医疗器械信息, 2022, 28(4): 28-30.
- [3] 吴灵群. 太子参水提物(TZSW)抗大鼠心肌缺血作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2016.
- [4] 孙立, 谢克亮, 马亚群, 等. 富氢盐水对缺血再灌注损伤保护作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(13): 2580-2582.
- [5] 王鸣和, 王骏. 缺血性心肌病的研究近况[J]. 国际心血管病杂志, 2007(1): 1-5.
- [6] 李东杰, 高杰, 苏丕雄. 复合冠状动脉血运重建术临床结果的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(6): 645-649.
- [7] 宋凯, 陆树洋, 孙晓宁, 等. 冠状动脉旁路移植术治疗年龄 ≤ 40 岁冠心病患者术后中期疗效分析[J]. 复旦学报, 2017, 44(4): 472-475.
- [8] 家彭. 经导管冠状动脉支架植入术治疗冠心病的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(16): 146-147.
- [9] 李慧, 鲁卫星. 山楂叶提取物在心血管疾病中的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(8): 881-884.
- [10] 权赫秀, 朱穆峰, 姚风云, 等. 山楂有机酸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3): 513-516.
- [11] 覃玉慧. 复方三七护脉汤治疗冠心病稳定型心绞痛临床观察及对 hs-CRP 的影响[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [12] 刘利. 复方三七颗粒治疗老年冠心病稳定型心绞痛的临床研究及对血脂、vWF、VCAM-1 的影响[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- [13] 冷建春. 人参山楂饮对非 ST 抬高急性心肌梗死患者心率变异性的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(11): 61-62.
- [14] 喻斌, 李宏轶, 张良, 等. 山楂叶总黄酮对麻醉犬冠脉结扎所致心肌缺血的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2008(6): 461-464.
- [15] 方云祥, 陈修, 梁克军. 山楂聚合黄酮与羟乙基芦丁抗动物实验性心肌梗塞的作用[J]. 中草药, 1982, 13(5): 26-28.
- [16] 贾海莲, 张克清. 芪参益气滴丸对缺血性心脏病心力衰竭患者心功能及 NT-proBNP 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 228-230.
- [17] 万生芳. 甘肃道地药材红芪在心肌缺血疾病中对血管新生作用的研究前景[J]. 甘肃中医, 2005(6): 34-36.
- [18] 刘宣辰, 崔佳璟, 周玉娟. 心肌缺血再灌注损伤机制的研究进展[J]. 科学大众(科学教育), 2018(5): 198.
- [19] 翟艳红. 氧自由基与心血管系统疾病的关系[J]. 医学综述, 2001(5): 280-282.
- [20] 张伟, 刘建伟. 山楂黄酮抗心肌缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(8): 854-855.
- [21] 陈天平, 蔡鑫. 心肌缺血再灌注损伤与心肌细胞凋亡的研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2009, 34(12): 1162-1164.
- [22] 陈津, 张如松. 细胞凋亡机制概述[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 886-889.
- [23] Rao, R.V., Hermel, E., Castro-Obregon, S., *et al.* (2001) Coupling Endoplasmic Reticulum Stress to the Cell Death Program. Mechanism of Caspase Activation. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 33869-33874. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102225200>
- [24] Engler, R.L., Gottlieb, R.A., Bursleson, K.O., *et al.* (1993) Myocyte Cell Death by Apoptosis during Reperfusion. *Circulation*, **88**, I-5.
- [25] Gottlieb, R.A., Bursleson, K.O., Kloner, R.A., *et al.* (1994) Reperfusion Injury Induces Apoptosis in Rabbit Cardiomyocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, **94**, 1621-1628. <https://doi.org/10.1172/JCI117504>
- [26] Fliss, H. and Gattinger, D. (1996) Apoptosis in Ischemic and Reperfused Rat Myocardium. *Circulation Research*, **79**, 949-956. <https://doi.org/10.1161/01.RES.79.5.949>
- [27] Saraste, A., Pulkki, K., Kallajoki, M., *et al.* (1997) Apoptosis in Human Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, **95**, 320-323. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.2.320>
- [28] 姚震, 焦解歌, 冯建章, 等. 心肌缺血-再灌注损伤与细胞凋亡关系的实验研究[J]. 海南医学院学报, 2000(3): 129-133.
- [29] 袁芳. 山楂叶总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞凋亡及 bcl-2、Bax、caspase-3 蛋白表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(8): 42-45.
- [30] Kurian, G.A., Rajagopal, R., Vedantham, S., *et al.* (2016) The Role of Oxidative Stress in Myocardial Ischemia and

Reperfusion Injury and Remodeling: Revisited. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, Article ID: 1656450. <https://doi.org/10.1155/2016/1656450>

- [31] Smith, R.E., Tran, K., Smith, C.C., *et al.* (2016) The Role of the Nrf2/ARE Antioxidant System in Preventing Cardiovascular Diseases. *Diseases*, **4**, 1-20. <https://doi.org/10.3390/diseases4040034>
- [32] Wang, G., Hamid, T., Keith, R.J., *et al.* (2010) Cardioprotective and Antiapoptotic Effects of Heme Oxygenase-1 in the Failing Heart. *Circulation*, **121**, 1912-1925. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.905471>
- [33] Liu, X., Wei, J., Peng, D.H., Layne, M.D. and Yet, S.-F. (2005) Absence of Heme Oxygenase-1 Exacerbates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Mice. *Diabetes*, **54**, 778-784. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.3.778>
- [34] 周鹏思, 王玉敏. Nrf2/HO-1 通路 with 心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16): 4083-4086.
- [35] 高东雁, 刘健, 李卫平, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠心肌缺血性损伤的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 64-66.