

# 黄芪干预线粒体质量控制抗MIRI的研究进展

董礼<sup>1</sup>, 卢健棋<sup>2\*</sup>, 唐梅玲<sup>2</sup>, 庞延<sup>2</sup>, 毛美玲<sup>1</sup>, 周家谭<sup>1</sup>, 罗文宽<sup>1</sup>, 杨敏<sup>1</sup>, 肖湘<sup>1</sup>,  
杨尚冰<sup>1</sup>, 范春梅<sup>1</sup>

<sup>1</sup>广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

<sup>2</sup>广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁

收稿日期: 2025年7月20日; 录用日期: 2025年10月15日; 发布日期: 2025年10月29日

## 摘要

线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)是一种细胞内源性保护程序, 包括线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬。黄芪活性成分及黄芪复方通过调控线粒体质量控制, 使线粒体裂变与融合、自噬和生物发生相协调, 保存健康线粒体, 消除受损的线粒体, 维持线粒体数量和质量的平衡。本文以MQC为重点, 综述了近10年报道的黄芪及黄芪复方活性成分对心肌缺血再灌注损伤的药理作用及机制, 旨在为黄芪类抗心肌缺血再灌注损伤药物的研发提供思路和实验基础。

## 关键词

黄芪, 心肌缺血再灌注损伤, 线粒体质量控制, 中药有效成分, 线粒体自噬, 线粒体动力学, 线粒体生物发生

# Research Progress of Astragalus Anti-MIRI Intervene on Mitochondrial Quality Control

Li Dong<sup>1</sup>, Jianqi Lu<sup>2\*</sup>, Meiling Tang<sup>2</sup>, Yan Pang<sup>2</sup>, Meiling Mao<sup>1</sup>, Jiatan Zhou<sup>1</sup>, Wenkuan Luo<sup>1</sup>,  
Min Yang<sup>1</sup>, Xiang Xiao<sup>1</sup>, Shangbing Yang<sup>1</sup>, Chunmei Fan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Graduate, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Jul. 20<sup>th</sup>, 2025; accepted: Oct. 15<sup>th</sup>, 2025; published: Oct. 29<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

Mitochondrial quality control (MQC) is an endogenous cellular protective program, which includes

\*通讯作者。

文章引用: 董礼, 卢健棋, 唐梅玲, 庞延, 毛美玲, 周家谭, 罗文宽, 杨敏, 肖湘, 杨尚冰, 范春梅. 黄芪干预线粒体质量控制抗 MIRI 的研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(10): 4434-4442. DOI: 10.12677/tcm.2025.1410642

mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and mitophagy. By regulating mitochondrial quality control, the active ingredients of Astragalus membranaceus and astragalus membranaceus compound can coordinate mitochondrial fission, fusion, autophagy and biogenesis, preserve healthy mitochondria, eliminate damaged mitochondria, and maintain the balance of mitochondrial quantity and quality. This article reviews the pharmacological effects and mechanisms of Astragalus membranaceus and its compound active ingredients on myocardial ischemia-reperfusion injury reported in the past 10 years, focusing on MQC, in order to provide ideas and experimental basis for the development of astragalus membranaceus drugs against myocardial ischemia-reperfusion injury.

## Keywords

**Astragalus, Myocardial Ischemia Reperfusion Injury, Mitochondrial Quality Control, Chinese Medicine Effective Constituents, Mitophagy, Mitochondrial Dynamics, Mitochondrial Biogenesis**

Copyright © 2025 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

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是心血管系统的急危重症之一[1]。随着治疗方法的不断改进, AMI 的住院率、死亡率呈下降趋势,但仍然是全球范围内心血管疾病死亡的主要原因[2]。心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)是 AMI 再灌注治疗过程中重要的病理生理过程,涉及氧化应激、钙超载、线粒体功能障碍、内质网应激、自噬等机制,多种复杂机制交互作用,可加重心肌损伤导致再灌注后心律失常、心肌舒缩功能障碍,甚至死亡[3]。线粒体是心肌细胞进行有氧呼吸和能量代谢的主要场所,产生三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)以维持正常的心脏收缩功能[4],也是心脏缺血期间首要受损的细胞器[5]。缺血再灌注后,心肌线粒体暴露于高氧化应激环境下,触发线粒体膜通透性转运孔道的开放,导致线粒体膜电位的去极化,破坏线粒体膜结构,导致线粒体功能障碍,健康线粒体的数量减少,加速细胞死亡[6]。本篇文献基于线粒体质量控制,总结过去十年中关于黄芪活性成分及其复方对于 MIRI 治疗的作用效果及其原理分析,目的是更深入阐释黄芪的功效,以便为研发基于黄芪的新一代 MIRI 药物提供理论指导和实践参考。

## 2. 线粒体质量控制途径及其在 MIRI 中的作用

线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)是监测线粒体质量的一个综合网络,也是一种细胞内源性保护程序,对于维持线粒体稳态和功能至关重要。线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬共同构成了线粒体质量控制系统的途径。通过线粒体动力学的手段来维护线粒体的形态,并通过线粒体自噬来清理受损的线粒体,从而引起细胞的死亡,以此来确保“质”的严谨管理。在另一个角度,我们通过线粒体生物学的手段来提高线粒体的数目以及线粒体 DNA (Mitochondrial DNA, mtDNA)编码的基因的复制数目,以此来确保“量”的稳定[6]。因此,干预线粒体质量控制维持线粒体的“质”与“量”在抗 MIRI 中起着至关重要的作用。

### 2.1. 线粒体生物发生途径

线粒体生物发生是一种由 mtDNA 和核 DNA (nuclear DNA, nDNA)的共同控制所引发的机制:通过调控生长和分裂,产生新线粒体替代功能失调及损伤线粒体,维持线粒体结构、功能和数量稳定的一系列

复杂而又高度协调的过程,有助于维持线粒体的整体功能和细胞能量代谢[7]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)-过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅助活化因子-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )轴和沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (sirtuin 1, Sirt1)-PGC-1 $\alpha$  轴是调控线粒体生物发生的 2 条主要途径[8]。在低氧、缺血和营养缺乏,尤其是 MIRI 带来的高氧化应激条件下,将激活 AMPK 介导多种下游信号通路。作为一种能够同时实现对 PGC-1 $\alpha$  蛋白质及其下游信号通路的影响因素,AMPK 可以增强烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)浓度的方式间接地刺激 Sirt1 活性并提升 PGC-1 $\alpha$  蛋白含量。PGC-1 $\alpha$  是一个具有协调基因翻译能力的关键分子,它可通过启动不同类型的编码酶如核呼吸因子(nuclear respiratory factors, NRF)和雌激素相关受体  $\alpha$  (estrogen-related receptor $\alpha$ , ERR $\alpha$ )等调节 mtDNA 的转录,诱导线粒体生物合成,维持线粒体功能[9]。

## 2.2. 线粒体动力学途径

心肌线粒体是高度动态的细胞器,通过动力蛋白家族相关的鸟苷三磷酸酶蛋白(guanosine triphosphatase, GTPase)的严格调控维持动态的分裂、融合平衡,发挥生理功能[7]。融合是维持基质代谢物、完整的 mtDNA 甚至膜成分平衡所需的动态过程。线粒体分裂是功能失调的线粒体清除受损的蛋白质和 mtDNA 所必须的,也是线粒体生物发生的前置条件。线粒体外膜(Outer mitochondrial membrane, OMM)的融合由丝裂酶(mitofusin, Mfn) 1/2 介导,并且阻止受损线粒体与健康线粒体融合,而线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)的融合由神经萎缩蛋白(Optic Atrophy, OPA) 1 介导[10]。OPA1 还控制内膜嵴的完整性,并且通过嵴内可溶性细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C)调节细胞凋亡[11]。当分裂发生时,发动蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein1, Drp1)从细胞质转移到 OMM,与受体蛋白相互作用,使裂变蛋白 1 (fission protein 1, Fis1)、线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)以及线粒体动力学蛋白 49、51kDa 组装成环状结构,环绕并压缩线粒体产生两个单独的细胞器。线粒体的分裂是线粒体生物发生所必需的,也是通过线粒体自噬来控制其质量所必需的[12]。通过线粒体分裂,可以将受损的线粒体成分与健康成分分离,随后,有缺陷的线粒体被降解并通过线粒体自噬清除[13]。PGC-1 $\alpha$  还在线粒体动力学中发挥重要功能。PGC-1 $\alpha$  直接诱导 Mfn2 启动并与 Mfn2 协同作用[14],并且通过上调 PGC-1 $\alpha$  可以同时增加 Mfn2 和 Opa1 的表达,抑制 Drp 和 Fis1 的表达[15]。心肌缺血会导致 Drp1 和 Mfn1/2 表达和分布改变,线粒体裂变增加,线粒体融合减少,促进了线粒体碎片化,进而导致心肌细胞死亡和功能障碍。在 MIRI 发生后,细胞内 ROS 大量产生,提高 Drp1 在 S616 的磷酸化水平,使 Drp1 活化并迅速转移到线粒体外膜,降低 OPA1 的表达,诱导线粒体分裂增加,然而 Ser637 磷酸化能扭转这一过程。此外,AMPK 有能力促进 Mff 的磷酸化,并激活 Drp1 去定位受损的线粒体。在离体小鼠心脏缺血/再灌注模型及 H9C2 细胞缺氧/复氧模型中,通过使用 AMP 活化蛋白激酶激活剂(Acadesine, AICAR)来阻断 Ser616 上的 Drp1 磷酸化,并增加其在 Ser637 处的磷酸化程度,减少由 Drp1 引发的过量线粒体分裂现象,从而减缓 ROS 的生成,提升 MMP 水平,可以抑制线粒体损伤。线粒体裂变抑制剂 Mdivi-1 可以得到与 AICAR 相似的结果[16]。

## 2.3. 线粒体自噬途径

作为一种特异性的自噬形式,线粒体自噬主要负责处理受损以及老化的线粒体,是维持线粒体稳态的重要清除系统[7]。因为缺乏组蛋白的保护且修复机制不健全,线粒体 DNA 易受到应激后发生损伤。一旦损害超过了自身的恢复界限,线粒体则会启动选择性自噬清除细胞质中功能失调的线粒体以维持线粒体的完整性和细胞稳态[17]。线粒体自噬的调控分为泛素依赖性和非泛素依赖性 2 种方式。泛素依赖性

线粒体自噬包括 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶 parkin 介导的线粒体自噬和非 parkin 依赖性线粒体自噬;而非泛素依赖性线粒体自噬则是指线粒体自噬受体介导的线粒体自噬。线粒体自噬的机制十分复杂,目前 PINK1/parkin 通路是线粒体较为明确的自噬调控通路之一。PINK1 是一种线粒体丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, Parkin 是一种细胞质 E3 泛素连接酶。在正常情况下, PINK1 会通过外膜转运酶复合体/内膜转运酶(Translocon Assembly Machine/Translocator Protein Organization, TOM/TIM)复合体进入线粒体内膜并被 PARL 蛋白酶切割,然后转移到胞浆并最终被降解,以确保 PINK1 在健康的线粒体中维持在较低水平。但是在应激情况下,线粒体膜发生去极化,线粒体膜电位下降,导致 PINK1 无法进入内膜而在外膜积聚。积累的 PINK 会自我磷酸化激活,将能发挥 E3 泛素连接酶特性的 Parkin 招募到受损的线粒体表面[18],随后线粒体外膜上的蛋白 VDAC1 和 Mfn1/2 被 Parkin 泛素化,诱导线粒体分裂和线粒体自噬[19]。PINK1 还可以通过泛素磷酸化直接招募微管相关蛋白轻链 3 (Microtubule-associated protein light chain 3, LC3)适配体蛋白,募集 LC3 到线粒体,使自噬体能够吞噬线粒体[20]。Mfn1/2 不仅调节线粒体外膜融合,而且能阻止受损线粒体与健康线粒体融合,从而作为 Parkin 促进线粒体自噬的底物。激活 Opa1 表达可增加 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,增强细胞活力[21]。

除 parkin 外,有几种 E3 泛素连接酶独立于 Parkin 参与泛素依赖性线粒体自噬,如 Gp78、Smad 泛素化调节因子 1 (Smad ubiquitination regulatory factor-1, SMURF1)、泛素连接酶 SIAH1 (seven in absentia homolog-1, SIAH1)、线粒体 E3 泛素蛋白连接酶 1 (mitochondrial E3 ubiquitin protein ligase 1, MUL1)和泛素结合酶 E2 结合蛋白(ariadne homologue 1, ARIH1)。这些连接酶可以独立于 Parkin 发挥作用,并且当 PINK1-Parkin 通路受到抑制时可能会更加突出。SIRT1 除了调控线粒体生物发生,还可通过 LC3 调节线粒体自噬。在非泛素依赖性途径中,线粒体自噬受体可以不经泛素化与 LC3 结合,募集自噬因子从而启动线粒体自噬[22]。目前发现的线粒体自噬受体有:Nip3 样蛋白 X (Nip3-like protein X, NIX)、BCL2/腺病毒 E1B 19 kD 相互作用蛋白 3 (BCL2/adenovirus E1B 19kD-interacting protein 3, BNIP3)、含 FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domaincontaining protein 1, FUNDC1)等。在低氧状态下, NIX 结合 Bcl-2 后促使 Beclin-1 游离[23],游离的 Beclin-1 与多种蛋白形成 PI3K 复合物,激活 PI3K/Akt 通路,调控下游自噬相关的 ATG 蛋白,从而激活线粒体自噬[24]。BNIP3 除了与 LC3 结合诱导线粒体自噬外,还可间接由 HIF-1 $\alpha$  表达上调、阻止 mTOR 的激活、PINK1-Parkin 通路激活而诱导线粒体自噬[25]。激酶 UNC-51 样激酶-1 (un-51 like autophagy activating kinase1, ULK1)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, ULK1 可以磷酸化 FUNDC1, 强化 FUNDC1 与 LC3 的相互作用,促进线粒体自噬的发生[26]。同时 BNIP3、NIX、FUNDC1 蛋白同样具有促细胞凋亡功能[27]。NIX 和 BNIP3 是两个关键的 BCL-2 同源域蛋白,不仅是线粒体自噬的关键受体,也是缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的下游靶基因[28]。HIF-1 $\alpha$  是缺氧反应的主要调节因子[29]。正常情况下,细胞质中的 HIF-1 $\alpha$  被脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)修饰,并通过泛素化途径降解和失活。在缺氧条件下,泛素化和羟基化水平受到抑制, HIF-1 $\alpha$  蛋白稳定并进一步易位进入细胞核并促进其下游靶基因表达[30]。在 MIRI 过程中,大量产生的活性氧在加重线粒体损伤的同时,受损的线粒体也会进一步促进活性氧的产生与积累,这一效应会激活线粒体相关凋亡通路,直接导致心肌细胞死亡。因此,保持适度的线粒体自噬能力已成为 MIRI 有希望的治疗靶点。

### 3. 黄芪通过干预线粒体质量控制抗 MIRI

黄芪是我国传统补气中药材,为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根,主产于甘肃、内蒙古及东北各地。味甘,性微温,归肺、脾经,功效“补气升阳,固表止汗,利水消肿,生津养血,行滞通痹,托毒排脓,敛疮生肌”,主要用于气虚乏力,食少便溏,中气下陷,表虚自汗,气虚水肿等症[31]。MIRI 属于现代医学的概念,中医古籍中暂未发现相关记载。根据其临床表现,现将其归类为真心痛,心悸,胸

痹心痛等范畴。《备急千金要方》言：“寒气卒客于五脏六腑，则发卒心痛胸痹。”[32]《医宗金鉴》曰：“凡阴实之邪，皆得以上乘阳虚之胸，所以病胸痹心痛也。”[33]《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》云：“夫脉当取太过不及，阳微阴弦，即胸痹而痛，所以然者，责其极虚也”[34]对后世胸痹心痛病辨治有重要的价值。目前中医理论认为，MIRI 的基本病机包括“阳微阴弦”、“气虚血瘀”、“阳气亏虚，痰瘀互结”、“阳盛阴衰，浊毒内侵”以及“热毒血瘀”，基于病机提出温阳活血、益气活血、行气通络、涤痰散结、解毒活血的治法[35]。

### 3.1. 黄芪活性成分通过干预线粒体质量控制抗 MIRI

黄酮、皂苷和多糖类化合物被认为是黄芪的主要药效成分，其中包括黄芪甲苷、黄芪多糖、槲皮素等，临床上广泛用于治疗心血管疾病。黄芪甲苷又称黄芪皂苷，具有抗炎、抗纤维化、保护内皮、促进伤口愈合、改善脂质代谢等多种药理学作用。黄芪多糖主要有抗氧化、降血糖、抗肿瘤、抗病毒、抗炎和免疫调节等多种作用，对调控多系统、治疗多疾病具有重要意义。槲皮素已发现它具有多种生物活性，例如抗氧化、抗病毒和抗肿瘤活性，可用于治疗肝、心、脾、肺、肾、骨科疾病、神经系统疾病等。

#### 3.1.1. 黄芪甲苷

研究证明，黄芪甲苷能够通过降低线粒体分裂蛋白表达水平，同时提高融合蛋白的表达水平，减少细胞凋亡蛋白量及凋亡率，恢复 Drp1 和 Mfn2 的表达失衡，抑制过度的线粒体分裂，促进线粒体融合，从而发挥抗 MIRI 的作用[36]。黄芪甲苷衍生物黄芪甲酸(LS-102)能通过抑制 Drp1Ser616 磷酸化介导的线粒体分裂，减轻 MIRI [37]。一系列研究已经证实了黄芪甲苷调控线粒体自噬抗 MIRI 的效用，它能够通过影响 PINK1/Parkin 通路，共同调控自噬蛋白和凋亡蛋白，进而起到抑制心肌缺血再灌注大鼠细胞及缺氧复氧损伤 H9C2 心肌细胞线粒体自噬过度激活，抑制心肌细胞凋亡的作用，改善线粒体功能[38] [39]。黄芪甲苷预处理可以有效地预防缺氧复氧造成的 H9c2 心肌细胞损伤、线粒体形态改变和功能障碍[36]。黄芪甲苷及人参皂苷能下调 PINK1、Parkin 蛋白的表达，降低高脂大鼠 MIRI，且两者合用作用增强[40]。有研究表明，负载黄芪甲苷的心脏-线粒体双向递药纳米胶束相较于游离黄芪甲苷，能增加心肌细胞对黄芪甲苷的摄取量，并使其聚集在线粒体周围，改善 MIRI 后线粒体损伤，显著改善了疏水性黄芪甲苷的生物利用度和心脏保护活性[41]。

#### 3.1.2. 黄芪多糖

黄芪多糖被证实有心肌保护作用，但关于干预线粒体质量控制防治 MIRI 的研究较少。黄芪多糖后处理可通过减轻钙超载，保护膜电位水平而抑制 mPTP 的过度开放，从而减轻缺血再灌注损伤对线粒体膜结构的破坏，保护线粒体功能[42]。有研究表明，黄芪多糖能够修复 H9C2 心肌细胞的 H/R 损伤，可能通过抑制细胞凋亡和自噬活性，增强细胞增殖发挥抗 MIRI 作用[43]。此外，黄芪多糖可以抑制 ROS 和 Nrf1 积累，通过过表达 Nrf1 可以改善 ROS 诱导的心肌细胞毒性，至少部分逆转棕榈酸酯诱导的心肌细胞毒性，发挥心肌保护作用[44]。

#### 3.1.3. 槲皮素

槲皮素能通过激活 Nrf2 和 HO-1 表达，增加 SOD 水平，减轻氧化应激，维持线粒体功能，促进线粒体生物发生，保护顺铂处理 24 小时诱导的受损 H9c2 心肌细胞[45]。槲皮素在大鼠 MIRI 模型和心肌细胞 MI/R 模型中的心肌保护作用显著，能够有效提升 sirt1 与 PGC-1 $\alpha$  蛋白的表达量，刺激 sirt1/PGC-1 $\alpha$  通路的活性，调控线粒体生物发生，改善 MIRI。另一项研究表明，在人类心肌细胞 H/R 模型中，SIRT1、LC3-I/II、Beclin-1 和 Bcl-2 的水平下降，导致线粒体自噬功能障碍，槲皮素能够回升这些蛋白的表达，并且槲皮素可以通过激活 SIRT1 来调节线粒体自噬从而保护心肌细胞[46]。槲皮素预处理能抑制 MIRI 产生过度

的活性氧和氧化应激引起的心肌损伤, 调节含有跨膜 BAX 抑制剂 1 基序 6 (transmembrane bax inhibitor motif containing 6, TMBIM6) 的 mRNA 和蛋白质表达, 可能通过 SIRT1/TMBIM6 通路增加线粒体自噬, 调节内质网应激, 改善 MIRI 损伤[46]。槲皮素在治疗心血管疾病方面具有潜在价值, 但由于其本身的水溶性低, 限制了生物利用度, 通过采用负载槲皮素的介孔二氧化硅纳米粒子(Q-MSNs)可以明显改善上述局限性, 显著增强槲皮素在 MIRI 中的心脏保护作用[47]。

### 3.2. 黄芪药对及复方通过干预线粒体质量控制抗 MIRI

“药对”在中医辨证施治的过程中具有优化药物组合的功效, 能起到相互纠正偏性、缓和其毒性的作用, 疗效较之用单味中药的简单堆砌可以成倍提高。黄芪丹参药对在治疗缺血性心脏病中运用广泛, 其能够通过降低 FUNDC1、LC3II/LC3I 表达, 抑制过度的线粒体自噬, 减少心肌细胞凋亡, 改善大鼠心肌梗死面积及心肌梗死危险区面积[48]。黄芪当归药对能调节线粒体生物发生, 减少 ROS 产生, 发挥抗凋亡作用, 改善线粒体损伤从而发挥心肌保护功能。研究证明, 使用黄芪注射剂和芪参益气滴丸可以有效地提高缺血性心脏病患者的整体心脏功能, 降低心肌损害程度, 减缓心肌纤维化进程, 增强心肌能量代谢能力[49]-[51]。此外, 一系列的临床前研究表明, 黄芪复方合剂能够通过调控线粒体稳态(线粒体生物发生、线粒体分裂与融合、线粒体自噬方面)减轻 MIRI。补阳还五汤是以黄芪为君药的经典中医方剂, 可以通过上调 SIRT1, 激活 SIRT1/FoxO1 信号通路[52], 上调 LC3II、Beclin1 蛋白的表达, 调控细胞自噬[53], 发挥抗 MIRI 的作用。当归补血汤以黄芪、当归为主要成分, 芪归用量为 5:1, 是现代复方研究补气生血的代表方剂[54]。相较于单一的中药成分, 当归补血汤能通过上调 PGC-1 $\alpha$  及其下游因子促进线粒体生物发生, 发挥更强的抗氧化活性保护 H9C2 心肌细胞[55]。除此之外, 当归补血汤水提液预处理可以促进 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧模型中 Bcl2 mRNA 表达升高, 减低细胞色素 C 蛋白表达, 减少 ROS 产生, 通过发挥抗凋亡作用等机制稳定心肌细胞线粒体膜电位, 减轻复氧后对线粒体功能的损伤[56]。心脉安片是由人参、黄芪、丹参、赤芍、麦冬、冰片组成的复方中药, 能够激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  通路, 减少心肌梗死面积, 改善心脏功能, 减轻心肌和线粒体损伤, 促进线粒体生物发生, 抑制 I/R 模型大鼠的氧化应激反应、血管内皮损伤和细胞凋亡[57]。张东伟等发现益脉颗粒(包含黄芪、党参、白术、茯苓、炙甘草、清半夏、瓜蒌、桃仁、红花九味)能提高脂血症 MIRI 大鼠心脏 PGC-1 $\alpha$ 、OPA1、Mfn1 蛋白相对表达量, 降低 Mfn2、Drp1、Fis1 蛋白表达, 调控线粒体动力学动态平衡[58], 提高大鼠心肌组织 Nrf2 蛋白表达, 诱导线粒体生物发生[59], 协同发挥抗 MIRI 作用。

## 4. 总结与展望

综上, MIRI 伴随着线粒体内环境一系列的稳态失衡, 线粒体作为疾病过程中掌控细胞命运的关键调控细胞器, 也是 MIRI 中潜在的重要治疗靶点。线粒体的分裂及自噬的激活对于清除受损的线粒体并保护心脏免受急性和慢性应激(例如 MIRI)至关重要, 线粒体生物合成被认为是 MIRI 过程中线粒体自噬降解后维持细胞线粒体稳态的重要补偿机制。本文探讨了黄芪活性成分及黄芪复方通过调控 MQC 在抗 MIRI 中的作用及相关机制, 理想通过使线粒体裂变与融合、自噬和生物发生相协调, 最大限度保存健康线粒体, 同时消除受损的线粒体, 维持线粒体数量和质量的平衡。有学者基于 Mfn2 不仅通过被 Parkin 泛素化诱导线粒体分裂, 而且通过线粒体生物发生的关键调节因子 PGC-1 $\alpha$  调节自身的表达来调节线粒体动力学, 建立一个以 PGC-1 $\alpha$ 、Mfn2、Parkin 为线粒体质量控制关键节点的多环节调控网络。并在 H/R 体外模型中验证能通过 Sirt1/Sirt3-Mfn2-Parkin-PGC-1 $\alpha$  通路通过线粒体质量控制的协同调节发挥抗 MIRI 作用[60]。然而, 线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬在 MIRI 中不同时期的表达特点和黄芪调控 MQC 的协同调节作用仍有待我们进一步探索研究。同时, 要发挥中医辨证论治及总体观念的独特优势,

结合中医辨证分型以及中药配伍、剂量等方面进一步研究。

## 基金项目

国家自然科学基金地区基金(82160887); 广西自然科学基金项目(2021GXNSFBA196018); 广西岐黄学者培养项目(2022015-003-02); 广西自然科学基金面上项目(2021GXNSFAA220111); 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项课题(JDZX2015146); 国家中医药传承创新中心项目(2023019-10); 广西中医药管理局自筹经费科研课题(GXZYA20230065)。

## 参考文献

- [1] Zeymer, U. (2019) Diagnosis and Initial Management of Acute Myocardial Infarction. *MMW Fortschritte der Medizin*, **161**, 34-36.
- [2] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国全科医学, 2023, 26(32): 3975-3994.
- [3] He, J., Liu, D., Zhao, L., Zhou, D., Rong, J., Zhang, L., *et al.* (2022) Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Mechanisms of Injury and Implications for Management (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **23**, Article No. 430. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11357>
- [4] Fernie, A.R., Carrari, F. and Sweetlove, L.J. (2004) Respiratory Metabolism: Glycolysis, the TCA Cycle and Mitochondrial Electron Transport. *Current Opinion in Plant Biology*, **7**, 254-261. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2004.03.007>
- [5] Yang, M., Linn, B.S., Zhang, Y. and Ren, J. (2019) Mitophagy and Mitochondrial Integrity in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1865**, 2293-2302. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2019.05.007>
- [6] Wang, J. and Zhou, H. (2020) Mitochondrial Quality Control Mechanisms as Molecular Targets in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **10**, 1866-1879. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.03.004>
- [7] Ding, Q., Qi, Y. and Tsang, S. (2021) Mitochondrial Biogenesis, Mitochondrial Dynamics, and Mitophagy in the Maturation of Cardiomyocytes. *Cells*, **10**, Article 2463. <https://doi.org/10.3390/cells10092463>
- [8] Li, P.A., Hou, X. and Hao, S. (2017) Mitochondrial Biogenesis in Neurodegeneration. *Journal of Neuroscience Research*, **95**, 2025-2029. <https://doi.org/10.1002/jnr.24042>
- [9] Popov, L. (2020) Mitochondrial Biogenesis: An Update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 4892-4899. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15194>
- [10] Olichon, A., Baricault, L., Gas, N., Guillou, E., Valette, A., Belenguer, P., *et al.* (2003) Loss of OPA1 Perturbates the Mitochondrial Inner Membrane Structure and Integrity, Leading to Cytochrome C Release and Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 7743-7746. <https://doi.org/10.1074/jbc.c200677200>
- [11] Frezza, C., Cipolat, S., Martins de Brito, O., Micaroni, M., Beznoussenko, G.V., Rudka, T., *et al.* (2006) OPA1 Controls Apoptotic Cristae Remodeling Independently from Mitochondrial Fusion. *Cell*, **126**, 177-189. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.025>
- [12] Kim, J.E., Choi, H.C., Song, H.K., *et al.* (2019) Blockade of AMPA Receptor Regulates Mitochondrial Dynamics by Modulating ERK1/2 and PP1/PP2A-Mediated DRP1-S616 Phosphorylations in the Normal Rat Hippocampus. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **13**, Article 179.
- [13] Gomes, L.C. and Scorrano, L. (2013) Mitochondrial Morphology in Mitophagy and Macroautophagy. *Biochimica et biophysica acta*, **1833**, 205-212.
- [14] Qian, L., Zhu, Y., Deng, C., Liang, Z., Chen, J., Chen, Y., *et al.* (2024) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1 (PGC-1) Family in Physiological and Pathophysiological Process and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01756-w>
- [15] Sui, Y., Xiu, J., Wei, J., Pan, P., Sun, B. and Liu, L. (2021) Shen Qi Li Xin Formula Improves Chronic Heart Failure through Balancing Mitochondrial Fission and Fusion via Upregulation of PGC-1 $\alpha$ . *The Journal of Physiological Sciences*, **71**, 32. <https://doi.org/10.1186/s12576-021-00816-y>
- [16] Du, J., Li, H., Song, J., Wang, T., Dong, Y., Zhan, A., *et al.* (2022) AMPK Activation Alleviates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating Drp1-Mediated Mitochondrial Dynamics. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 862204. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.862204>
- [17] Popov, S.V., Mukhomedzyanov, A.V., Voronkov, N.S., Derkachev, I.A., Boshchenko, A.A., Fu, F., *et al.* (2022)

- Regulation of Autophagy of the Heart in Ischemia and Reperfusion. *Apoptosis*, **28**, 55-80. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01786-1>
- [18] Zhou, H., Zhang, Y., Hu, S., *et al.* (2017) Melatonin Protects Cardiac Microvasculature against Ischemia/Reperfusion Injury via Suppression of Mitochondrial Fission-VDAC1-HK2-mPTP-Mitophagy Axis. *Journal of Pineal Research*, **63**, e12413. <https://doi.org/10.1111/jpi.12413>
  - [19] Song, M., Gong, G., Burelle, Y., Gustafsson, Å.B., Kitsis, R.N., Matkovich, S.J., *et al.* (2015) Interdependence of Parkin-Mediated Mitophagy and Mitochondrial Fission in Adult Mouse Hearts. *Circulation Research*, **117**, 346-351. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.306859>
  - [20] Lazarou, M., Sliter, D.A., Kane, L.A., Sarraf, S.A., Wang, C., Burman, J.L., *et al.* (2015) The Ubiquitin Kinase PINK1 Recruits Autophagy Receptors to Induce Mitophagy. *Nature*, **524**, 309-314. <https://doi.org/10.1038/nature14893>
  - [21] Xin, T. and Lu, C. (2020) Irisin Activates Opa1-Induced Mitophagy to Protect Cardiomyocytes against Apoptosis Following Myocardial Infarction. *Aging*, **12**, 4474-4488. <https://doi.org/10.18632/aging.102899>
  - [22] Onishi, M., Yamano, K., Sato, M., Matsuda, N. and Okamoto, K. (2021) Molecular Mechanisms and Physiological Functions of Mitophagy. *The EMBO Journal*, **40**, e104705. <https://doi.org/10.15252/embj.2020104705>
  - [23] Bellot, G., Garcia-Medina, R., Gounon, P., Chiche, J., Roux, D., Pouyssegur, J., *et al.* (2009) Hypoxia-Induced Autophagy Is Mediated through Hypoxia-Inducible Factor Induction of BNIP3 and BNIP3L via Their BH3 Domains. *Molecular and Cellular Biology*, **29**, 2570-2581. <https://doi.org/10.1128/mcb.00166-09>
  - [24] Jimenez, R.E., Kubli, D.A. and Gustafsson, Å.B. (2014) Autophagy and Mitophagy in the Myocardium: Therapeutic Potential and Concerns. *British Journal of Pharmacology*, **171**, 1907-1916. <https://doi.org/10.1111/bph.12477>
  - [25] 黄景珠, 成秋宸, 李福建, 等. BNIP3 介导线粒体自噬研究进展[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(1): 60-66.
  - [26] Wu, W., Tian, W., Hu, Z., *et al.* (2014) ULK1 Translocates to Mitochondria and Phosphorylates FUNDC1 to Regulate Mitophagy. *EMBO Reports*, **15**, 566-575. <https://doi.org/10.1002/embr.201438501>
  - [27] Kanki, T. (2010) Nix: A Receptor Protein for Mitophagy in Mammals. *Autophagy*, **6**, 433-435. <https://doi.org/10.4161/auto.6.3.11420>
  - [28] Zhang, Y., Liu, D., Hu, H., Zhang, P., Xie, R. and Cui, W. (2019) HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 Signaling Pathway-Induced-Autophagy Plays Protective Role during Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **120**, Article 109464. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109464>
  - [29] Semenza, G.L. (2011) Hypoxia-Inducible Factor 1: Regulator of Mitochondrial Metabolism and Mediator of Ischemic Preconditioning. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Cell Research*, **1813**, 1263-1268. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.08.006>
  - [30] Islam, S.M.T., Won, J., Khan, M., Mannie, M.D. and Singh, I. (2021) Hypoxia-Inducible Factor-1 Drives Divergent Immunomodulatory Functions in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Immunology*, **164**, 31-42. <https://doi.org/10.1111/imm.13335>
  - [31] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020 年版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
  - [32] 孙思邈, 焦振廉. 备急千金要方[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
  - [33] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995.
  - [34] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016.
  - [35] 李睿, 刘诗怡, 纪树亮, 等. 心肌缺血再灌注损伤中医辨证论治研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(1): 145-151.
  - [36] 刘啊敏, 牟幼灵, 徐紫薇, 等. 黄芪甲苷通过调节线粒体稳态减轻大鼠心肌细胞缺氧复氧损伤[J]. 药学报, 2020, 55(10): 2398-2404.
  - [37] Chen, L., Chen, X., Wang, Q., Yang, S., Zhou, H., Ding, L., *et al.* (2020) Astragaloside IV Derivative (LS-102) Alleviated Myocardial Ischemia Reperfusion Injury by Inhibiting Drp1ser616 Phosphorylation-Mediated Mitochondrial Fission. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 1083. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01083>
  - [38] 李旭阳, 张东伟, 赵宏月. 黄芪甲苷对缺血再灌注诱导的大鼠心肌细胞及线粒体自噬的调节作用机制研究[J]. 中医药学报, 2020, 48(9): 27-32.
  - [39] 齐苗苗. 黄芪甲苷通过 PINK1/Parkin 介导线粒体自噬改善心肌细胞氧化应激损伤的研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2021.
  - [40] 张东伟, 赵宏月, 李全生, 等. 黄芪甲苷及人参皂苷 Rg1 对高脂大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌线粒体自噬的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 60-64.
  - [41] 叶慧芳, 张杰, 刘华, 等. 黄芪甲苷 PEG-PE 纳米胶束的制备、细胞内分布及抗心肌细胞凋亡的研究[J]. 中国药

- 学杂志, 2021, 56(10): 815-821.
- [42] 范宗静, 谢连娣, 崔杰, 等. 黄芪多糖后处理通过抑制线粒体损伤介导的凋亡保护心肌缺血再灌注损伤[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(7): 1357-1360.
- [43] 王忠庆, 蔡帆, 诸波, 等. 黄芪多糖对大鼠缺氧/复氧诱导的心肌细胞自噬及凋亡抑制作用的机制探讨[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(2): 185-192.
- [44] Zhang, J., Gu, J.Y., Chen, Z.S., *et al.* (2015) Astragalus Polysaccharide Suppresses Palmitate-Induced Apoptosis in Human Cardiac Myocytes: The Role of Nrf1 and Antioxidant Response. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 2515-2524.
- [45] Wang, S.H., Tsai, K.L., Chou, W.C., *et al.* (2022) Quercetin Mitigates Cisplatin-Induced Oxidative Damage and Apoptosis in Cardiomyocytes through Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *The American Journal of Chinese Medicine*, **50**, 1281-1298. <https://doi.org/10.1142/s0192415x22500537>
- [46] Chang, X., Zhang, T., Meng, Q., *et al.* (2021) Quercetin Improves Cardiomyocyte Vulnerability to Hypoxia by Regulating SIRT1/TMBIM6-Related Mitophagy and Endoplasmic Reticulum Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article 5529913.
- [47] Liu, C.J., Yao, L., Hu, Y.M., *et al.* (2021) Effect of Quercetin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats and Its Mechanism. *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 741-752. <https://doi.org/10.2147/ijn.s277377>
- [48] 王哲. 中西医结合治疗 PCI 术后患者的真实世界研究及黄芪丹参改善 MIRI 的机制探索[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [49] Zhang, J.G., Gao, D.S. and Wei, G.H. (2002) Clinical Study on Effect of Astragalus Injection on Left Ventricular Remodeling and Left Ventricular Function in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **22**, 346-348.
- [50] Han, J., Li, Q., Pan, C., Sun, K. and Fan, J. (2019) Effects and Mechanisms of Qishenyiqi Pills and Major Ingredients on Myocardial Microcirculatory Disturbance, Cardiac Injury and Fibrosis Induced by Ischemia-Reperfusion. *Pharmacological Research*, **147**, Article 104386. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104386>
- [51] Chen, J.X., Xue, X., Li, Z.F., *et al.* (2016) Qishen Yiqi Drop Pill Improves Cardiac Function after Myocardial Ischemia. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 24383.
- [52] 张国鑫. 补阳还五汤通过 SIRT1/FoxO1 信号减轻心肌缺血/再灌注损伤的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [53] 颀志英, 张志明, 雍文兴, 等. 补阳还五汤含药血清对缺氧/复氧心肌细胞自噬相关蛋白 LC3 II、Beclin1 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7): 1569-1572.
- [54] 杨飞霞, 王玉, 夏鹏飞, 等. 当归补血汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2677-2685.
- [55] Kwan, K.K.L., Huang, Y., Leung, K.W., Dong, T.T.X. and Tsim, K.W.K. (2019) Danggui Buxue Tang, a Chinese Herbal Decoction Containing Astragali Radix and Angelicae Sinensis Radix, Modulates Mitochondrial Bioenergetics in Cultured Cardiomyoblasts. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 614. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00614>
- [56] 周春刚, 李卿, 汤加, 等. 当归补血汤水提液预处理对缺氧/复氧 H9c2 心肌细胞线粒体损伤保护机制研究[J]. 中成药, 2016, 38(3): 658-661.
- [57] Zhang, W., Chen, R., Xu, K., Guo, H., Li, C. and Sun, X. (2023) Protective Effect of Xinmai'an Tablets via Mediation of the AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  Signaling Pathway on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Phytomedicine*, **120**, Article 155034. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155034>
- [58] 张东伟, 赵宏月, 杨关林, 等. 益脉颗粒对高脂大鼠心肌缺血再灌注损伤后线粒体动力学的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(4): 187-191.
- [59] 李全生. 基于 Nrf2/HO-1 通路探讨益脉颗粒对高脂合并 MIRI 大鼠心肌损伤的影响及机制[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [60] Zheng, M., Bai, Y., Sun, X., Fu, R., Liu, L., Liu, M., *et al.* (2022) Resveratrol Reestablishes Mitochondrial Quality Control in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Sirt1/Sirt3-Mfn2-Parkin-PGC-1 $\alpha$  Pathway. *Molecules*, **27**, Article 5545. <https://doi.org/10.3390/molecules27175545>