中药调控Nrf2/HO-1信号通路干预心肌缺血再灌注损伤的研究进展Δ

贾素霞*，徐晓敏，杨慧聪，刘树民#（黑龙江中医药大学中医药研究院，哈尔滨 150040）

中图分类号 R965；R285.5　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2024）01-0124-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.01.22

摘　要　心肌缺血再灌注损伤（MIRI）是心肌梗死患者进行血运重建时的严重并发症。核转录因子红系2相关因子2（Nrf2）/血红素加氧酶1（HO-1）信号通路在MIRI病理进程中具有重要意义。目前研究发现，中药对缺血再灌注引起的心肌损伤具有很好的效果。本文基于Nrf2/HO-1信号通路总结中药复方和单体干预MIRI的作用机制，发现中药复方（益心方、温阳通脉方、定心方Ⅰ号方）以及中药单体萜类（银杏内酯、黄芪甲苷、人参皂苷等）、酚类（巴西苏木素、苏木酮A、白藜芦醇等）、醌类（芦荟素、大黄素）等均可通过激活Nrf2/HO-1信号通路，抑制氧化应激、炎症反应等，从而减轻MIRI。

关键词　中药；心肌缺血再灌注损伤；核转录因子红系2相关因子2；血红素加氧酶1；信号通路

Research progress of traditional Chinese medicine in regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway to interfere with myocardial ischemia-reperfusion injury

JIA Suxia, XU Xiaomin, YANG Huicong, LIU Shumin (Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

ABSTRACT　Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is a serious complication of revascularization in patients with myocardial infarction. The nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) signaling pathway plays an important role in the pathological process of MIRI. Currently, research has found that traditional Chinese medicine has a good effect on myocardial injury caused by ischemia-reperfusion. Based on the Nrf2/HO-1 signaling pathway, this article summarizes the action mechanism of traditional Chinese medicine formulas and monomers in intervening with MIRI. It is found that traditional Chinese medicine formulas (Yixin formula, Wenyang tongmai formula, Dingxin formula Ⅰ), monomers such as terpenoids (ginkgolides, astragaloside Ⅳ, ginsenosides), phenols (brazilin, hematoxylin A, resveratrol) and quinones (aloe, emodin) can alleviate MIRI by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway, inhibiting oxidative stress and inflammatory reactions, etc.

KEYWORDS　traditional Chinese medicine; myocardial ischemia-reperfusion injury; nuclear factor erythroid 2-related factor 2; heme oxygenase-1; signaling pathway

心肌缺血再灌注损伤（myocardial ischemia-reperfusion injury，MIRI）是心肌梗死患者进行血运重建时的严重并发症[1]。心肌梗死患者在治疗过程中快速恢复冠状动脉血流和挽救垂死心肌的同时，可能出现心肌梗死面积增大、心律失常、持续的低心室收缩功能、不可逆的心肌细胞死亡等一系列现象，严重危害预后[2]。MIRI的病理生理机制涉及炎症反应、免疫反应、氧化应激、细胞凋亡、细胞自噬、铁死亡、微血栓形成、细胞内Ca^{2+}超负荷等，这些机制加剧了MIRI的形成[3]。核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/血红素加氧酶1（heme oxygenase-1，HO-1）信号通路作为氧化应激反应中必不可少的信号通路，主要参与抗炎、抗氧化、细胞凋亡、细胞自噬、细胞焦亡与铁死亡等过程，是治疗MIRI的重要通路之一[4]。与心肌缺血性损伤相比，目前MIRI的有效治疗选择很少。基于中药多靶点、多成分、毒副作用小等优势，中药治疗MIRI已逐渐被医学界重视。相关研究也证实，中药对缺血再灌注引起的心肌损伤具有很好的效果[5]。基于此，本文基于Nrf2/HO-1信号通路探讨中药干预MIRI的研究概况，以期为MIRI的临床治疗提供参考。

1　Nrf2/HO-1信号通路概述

Nrf2是一种内源性抗氧化转录调节因子，在细胞处于应激条件下时发挥着调节细胞周期稳态和保护细胞的作用[6]。在正常状态下，Kelch样ECH相关蛋白1（Kelch-like ECH-related protein 1，Keap1）和E_3泛素连接酶结合形成蛋白质复合物，该复合物再与Nrf2的Neh2区二聚体结合，经泛素化后，使Nrf2在细胞内始终处于低活性状态[7]。除此之外，糖原合成酶激酶3（glycogen synthase kinase 3，GSK-3）也可激活Nrf2的Neh6结构域

Δ **基金项目** 黑龙江省中医药学会2022—2024年度青年人才托举工程项目（No.黑中学会〔2022〕85号）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：中药药性理论及药效物质基础。E-mail：jsuxia@163.com

通信作者 教授，博士生导师。研究方向：中药药性理论及药效物质基础。E-mail：keji-liu@163.com

从而促进其磷酸化[8]。在应激状态和活性氧（reactive oxygen species，ROS）累积时，由于Keap1中IVR结构域对氧化还原反应敏感的半胱氨酸残基（Cys151/273/288）被修饰，导致其构象发生改变和底物接头蛋白活性受损，从而与Nrf2解离，使过量合成的Nrf2移位至细胞核，进而与Maf蛋白或c-Jun蛋白形成异源二聚体，并启动抗氧化反应元件（antioxidant response element，*ARE*）基因的转录[3]。HO-1是与*ARE*基因相关的抗氧化酶之一[9]，主要参与血红素的降解过程[10]，可催化血红素分解产生一氧化碳（CO）、Fe^{2+}和胆绿素，从而抑制细胞脂质过氧化和氧自由基的生成[11]。当受到缺血、缺氧等刺激时，Nrf2将激活HO-1表达，从而发挥显著的抗氧化作用。

2　MIRI中Nrf2/HO-1信号通路的作用

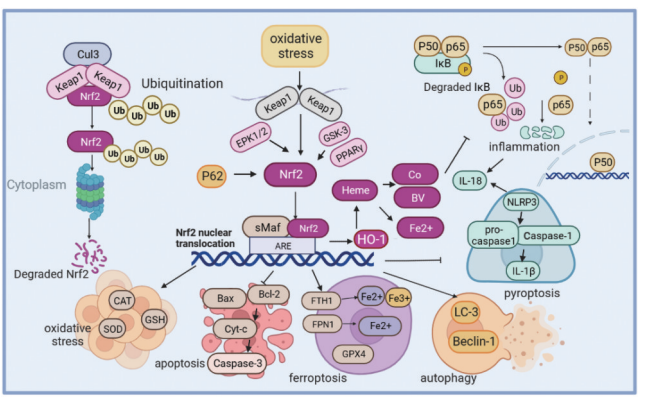
MIRI引起的氧化应激是因为ROS大量产生导致机体抗氧化系统如超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）和过氧化氢酶（catalase，CAT）等无法维持氧化与抗氧化状态的平衡造成的；Nrf2/HO-1信号通路可促进SOD、GSH-Px、CAT生成，减少ROS产生，进而发挥抗MIRI氧化应激的作用[12]。

MIRI中的铁死亡是由于再灌注阶段线粒体呼吸增强，使ROS过量产生，引发独特的铁依赖性非凋亡细胞死亡[13]。活化的Nrf2不仅可以通过重组人铁蛋白重链1（FTH1）氧化Fe^{2+}，还可以通过调控膜铁转运蛋白1（ferroportin 1，FPN1）的表达来调节进出细胞的Fe^{2+}；另外，HO-1可以通过分解血红素产生Fe^{2+}来调控铁代谢[14]。因此，激活Nrf2/HO-1信号通路可调节铁代谢和增加谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase-4，GPX4）的表达，进而减轻MIRI中的铁死亡[15]。

再灌注阶段产生的过度自噬可导致细胞死亡，自噬关键蛋白泛素结合蛋白62（p62）和Keap1竞争与Nrf2结合，形成p62-Keap1-Nrf2正反馈轴，进而持续激活Nrf2[16]。有研究发现，在Nrf2、HO-1表达减少的同时，B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）相互作用中心卷曲螺旋蛋白1（Bcl-2-interacting myosin-like coiled-coil protein 1，Beclin1）、微管相关蛋白1轻链3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）也表达降低，而Beclin1主要通过激活磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）促进自噬体形成，LC3的LC3-Ⅰ形式则可与磷脂酰乙醇胺共价连接插入到自噬体的双层膜中形成LC3-Ⅱ[17]。因此，激活Nrf2/HO-1信号通路可调节细胞自噬，进而改善MIRI。

机体发生MIRI时，大量激酶信号被氧化剂转导，使核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）抑制蛋白（inhibitor of NF-κB，IκB）发生磷酸化和p50/p65异二聚体结构解离，导致NF-κB发生核移位，进一步产生炎症反应[18]；而HO-1的终产物（胆绿素和CO）可阻止NF-κB的核移位，进而抑制炎症反应的发生。除此之外，激活Nrf2/HO-1信号通路可升高Bcl-2活性和降低Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）活性，从而抑制心肌细胞凋亡[19]。激活Nrf2/HO-1信号通路还可抑制NF-κB和NOD样受体热蛋白结构域蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）活性，从而减轻细胞焦亡的发生[20]。

由此可知，Nrf2/HO-1信号通路可通过抑制心肌细胞氧化应激、铁死亡、炎症反应、焦亡和凋亡，以及调控自噬来减轻MIRI的病理进程。Nrf2/HO-1信号通路在MIRI中的作用机制如图1所示。



↓：促进；⊥：抑制。

图1　Nrf2/HO-1信号通路在MIRI中的作用机制

3　中药激活Nrf2/HO-1信号通路对MIRI的作用

中药复方及单体可通过抑制氧化应激、减轻炎症反应、减少细胞凋亡和调控细胞自噬来有效改善MIRI对机体造成的损伤。笔者具体从中药复方和单体方面总结中药通过Nrf2/HO-1信号通路MIRI的作用。

3.1　中药复方激活Nrf2/HO-1信号通路防治MIRI

益心方以黄芩、川芎共为君药，具有温通阳气、活血祛瘀的功效，对气虚血瘀不稳定型心绞痛具有很好的疗效。相关研究发现，益心方可通过特异性上调沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）激活Nrf2/HO-1信号通路，降低大鼠的心肌细胞凋亡率，进而改善MIRI氧化应激损伤[21]。温阳通脉方由胸痹经典方枳实薤白桂枝汤加减而来，具有温通阳气、活血化瘀的作用。研究显示，温阳通脉方可通过激活Nrf2/HO-1信号通路，增强SOD活性，降低ROS、低氧诱导因子α水平，从而减轻心肌氧化应激损伤，减少心肌细胞凋亡，进而改善MIRI[22]。定心方Ⅰ号方以苦参、黄连为主药，具有清心安神、益气活血、祛瘀化痰的功效。研究表明，定心方Ⅰ号方可通过减少GSK-3的生成激活Nrf2/HO-1信号通路，从而减少大鼠心肌细胞凋亡，进而减轻MIRI[23]。益气养阴方以黄芪、太子参共为君药，具有益气、养阴、活血的功效，主治气阴两虚型心绞痛。研究表明，益气养阴方可通过磷酸化细胞外调节蛋白激酶1/2（extracellular regulated protein kinases 1/2，ERK1/2），激活Nrf2/HO-1信号通路，从而发挥抗氧化应激和抑制细胞凋亡

的作用，进而减轻MIRI合并糖尿病模型大鼠的心肌损伤[24]。通脉养心方综合炙甘草汤和生脉散的组方理念，用于治疗冠心病心绞痛。研究发现，该方可增强过氧化物酶体增殖物激活受体γ的表达，促使Nrf2/HO-1信号通路发挥抗氧化作用，且能下调Toll样受体4和NF-κB蛋白表达，进而改善MIRI[25]。益脉颗粒由四君子汤加减而来，具有益气健脾、化痰祛瘀的功效。研究发现，益脉颗粒可以激活Nrf2/HO-1信号通路，下调肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、IL-1β、Bax、胱天蛋白酶3（Caspase-3）水平，抑制氧化应激和细胞凋亡，从而改善高脂合并MIRI模型大鼠的心肌损伤[26]。

3.2 中药单体激活Nrf2/HO-1信号通路干预MIRI

3.2.1 萜类

Chen等[27]研究发现，经银杏内酯干预后，MIRI模型大鼠心脏组织中HO-1、Nrf2和Bcl-2蛋白表达增加，Bax表达减少，血清中肌钙蛋白T和促炎因子IL-6、IL-1β、TNF-α水平降低，这表明银杏内酯可通过激活Nrf2/HO-1信号通路改善MIRI模型大鼠的氧化应激、炎症反应。李泽华等[28]研究发现，经黄芪甲苷干预后，心肌细胞H9c2中Nrf2、HO-1蛋白表达增加，Caspase-3、剪切型Caspase-3蛋白表达减少，这表明黄芪甲苷可通过激活Nrf2/HO-1信号通路减少细胞凋亡，进而改善MIRI。Sun等[29]研究发现，人参皂苷Rb_3可诱导心肌细胞H9c2中蛋白激酶RNA样内质网激酶（protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）发生磷酸化，并升高Nrf2、HO-1蛋白表达水平，降低ROS、Bax表达水平，这表明人参皂苷Rb_3可通过激活PERK/Nrf2/HO-1信号通路，减少MIRI引起的氧化应激和细胞凋亡。Yao等[30]研究发现，人参皂苷可通过调节Keap1的活性激活Nrf2/HO-1信号通路，从而降低心肌细胞中促凋亡蛋白Caspase-3、Bax水平，进而减轻MIRI。

3.2.2 酚类

Qi等[31]研究发现，巴西苏木素可增强缺氧/复氧后心肌细胞中SOD、Nrf2、GPX的活性，减少心肌细胞中ROS、丙二醛（malondialdehyde，MDA）含量；同时，Nrf2的磷酸化和转录活性的增强可通过蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）抑制剂处理而消除，这说明巴西苏木素可激活PKC/Nrf2/HO-1信号通路，减轻MIRI。Shi等[32]研究发现，苏木酮A可升高MIRI模型大鼠Nrf2蛋白的磷酸化水平和SOD、GSH-Px活性，降低ROS、MDA水平；同时，Nrf2蛋白的磷酸化可被PKC或PI3K抑制剂消除，这表明苏木酮A可通过PKC或PI3K途径调节Nrf2/HO-1信号通路，进而改善MIRI。Xu等[33]研究发现，白藜芦醇协同AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）抑制剂可抑制MIRI模型大鼠心肌组织中AMPK、磷酸化AMPK、Nrf2和HO-1蛋白表达，促进p38蛋白表达以及氧化应激指标回升，这表明白藜芦醇可通过激活AMPK/p38/Nrf2/HO-1信号通路减轻大鼠MIRI。顾民华[34]研究发现，斯皮诺素可降低MIRI模型大鼠心肌组织中过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅助因子1α（peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α，PGC-1α）、Nrf2、HO-1和SOD的mRNA表达水平以及p62蛋白表达水平，升高LC3B表达水平，这表明斯皮诺素可通过激活PGC-1α/Nrf2/HO-1信号通路促进细胞自噬，减轻细胞凋亡，进而改善MIRI。

3.2.3 醌类

Sun等[35]研究发现，芦荟素可增强心肌细胞中Nrf2、HO-1、SOD、Bcl-2的活性，减轻ROS、MDA、Bax的活性，降低促炎因子TNF-α、IL-6、IL-1β的水平，这说明芦荟素可通过激活Nrf2/HO-1信号通路减弱MIRI导致的氧化应激、炎症反应和细胞凋亡。崔勤涛等[36]研究发现，大黄素可通过激活Nrf2/ARE/HO-1信号通路，保护MIRI模型大鼠心脏功能。Zeng等[37]研究发现，二氢丹参酮Ⅰ可通过激活蛋白激酶B/Nrf2/HO-1信号通路，发挥抗氧化应激作用，进而减轻MIRI。

3.2.4 其他类

牛少辉等[38]研究发现，西红花苷可通过激活SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路，升高MIRI模型大鼠血清和心肌组织中SOD的活性，进而减轻MIRI氧化应激。姚琪等[39]研究发现，虾青素可升高MIRI模型大鼠血清中MDA水平和心肌组织中Nrf2、HO-1、醌氧化还原酶（NADH quinone oxidoreductase 1，NQO1）的表达水平，降低GSH-Px水平，这说明虾青素可通过激活Nrf2/HO-1/NQO1信号通路，减轻MIRI氧化应激。Cheng等[40]研究发现，毛冬青苷A可修饰Keap1的Cys77和Cys434残基，促进Nrf2移位至细胞核，升高小鼠心肌细胞中HO-1、NQO1蛋白表达水平，从而减轻MIRI。

4 结语

MIRI是一种治疗心血管疾病时产生的并发症，严重影响着患者的预后。Nrf2/HO-1信号通路在MIRI病理进程中具有重要意义。本研究基于Nrf2/HO-1信号通路探讨中药干预MIRI的研究概况，发现中药复方（益心方、温阳通脉方、定心方Ⅰ号方）以及中药单体萜类（银杏内酯、黄芪甲苷、人参皂苷等）、酚类（巴西苏木素、苏木酮A、白藜芦醇等）、醌类（芦荟素、大黄素）等均可通过激活Nrf2/HO-1信号通路，抑制氧化应激、炎症反应等，从而减轻MIRI。

但是，目前的研究仍存在一些问题，如建立的MIRI模型并不能完全反映MIRI过程中的病理生理变化，中药的具体作用机制和最佳剂量也仍需进一步探究。另外，中药是否直接作用于Nrf2/HO-1信号通路的相关靶点来发挥抗MIRI的作用也有待深层次研究。

参考文献

[1] ZHU R Y，HOU M Y，ZHOU Y，et al. Spherical α-helical polypeptide-mediated E2F1 silencing against myocardial

ischemia-reperfusion injury (MIRI) [J]. Biomater Sci, 2022,10(21):6258-6266.
[2] YANG Y, MA M Q, SU J N, et al. Acetylation, ferroptosis, and their potential relationships: implications in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Med Sci, 2023,366(3):176-184.
[3] CHANG C, CAI R P, SU Y M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal noncoding RNAs as alternative treatments for myocardial ischemia-reperfusion injury: current status and future perspectives[J]. J Cardiovasc Transl Res,2023,16(5):1085-1098.
[4] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. J Adv Res,2021,34:43-63.
[5] LI S, YANG K, CAO W L, et al. Tanshinone ⅡA enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells derived exosomes in myocardial ischemia/reperfusion injury via up-regulating miR-223-5p[J]. J Control Release, 2023, 358:13-26.
[6] WU Z Y, YANG Z X, LIU L Y, et al. Natural compounds protect against the pathogenesis of osteoarthritis by mediating the Nrf2/ARE signaling[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1188215.
[7] TONELLI C, CHIO I I C, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29(17):1727-1745.
[8] SANI G, MARGONI S, BRUGNAMI A, et al. The Nrf2 pathway in depressive disorders: a systematic review of animal and human studies[J]. Antioxidants, 2023, 12(4):817.
[9] SONI D, KUMAR P. GSK-3β-mediated regulation of Nrf2/HO-1 signaling as a new therapeutic approach in the treatment of movement disorders[J]. Pharmacol Rep, 2022,74(4):557-569.
[10] LEAL E C, CARVALHO E. Heme oxygenase-1 as therapeutic target for diabetic foot ulcers[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(19):12043.
[11] XU J J, ZHU K Y, WANG Y L, et al. The dual role and mutual dependence of heme/HO-1/Bach1 axis in the carcinogenic and anti-carcinogenic intersection[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2023,149(1):483-501.
[12] MANSOURI A, REINER Ž, RUSCICA M, et al. Antioxidant effects of statins by modulating Nrf2 and Nrf2/HO-1 signaling in different diseases[J]. J Clin Med, 2022, 11(5):1313.
[13] FENG S L, LI Y T, HUANG H H, et al. Isoorientin reverses lung cancer drug resistance by promoting ferroptosis via the SIRT6/Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol,2023,954:175853.
[14] ZHANG X Y, YU Y H, LEI H Y, et al. The Nrf-2/HO-1 signaling axis: a ray of hope in cardiovascular diseases[J]. Cardiol Res Pract,2020,2020:5695723.
[15] 蒋志明,张辽,刘磊,等. 电针心经激活核因子E2相关因子2/血红素氧合酶信号通路抑制铁死亡改善急性心肌缺血[J]. 针刺研究,2023,48(5):461-468.
JIANG Z M, ZHANG L, LIU L, et al. Electroacupuncture improves ischemic myocardial injury by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway to inhibit ferroptosis in rats[J]. Acupunct Res,2023,48(5):461-468.
[16] XIA J Y, CHEN C, LIN Q, et al. Role of mitophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury and Chinese medicine treatment[J]. Chin J Integr Med,2023,29(1):81-88.
[17] 陈中青,侯丹丹,王伟. 瑞芬太尼通过核因子E2相关因子通路增强自噬改善大鼠心肌缺血再灌注损伤的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(1):47-51.
CHEN Z Q, HOU D D, WANG W. Remifentanil against myocardial ischemia-reperfusion injury by enhancing autophagy via the activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway in rat model[J]. Chin J Clin Pharmacol,2023,39(1):47-51.
[18] O'DONNELL A, PEPPER C, MITCHELL S, et al. NF-κB and the CLL microenvironment[J]. Front Oncol, 2023, 13:1169397.
[19] ZHANG Z Y, YAN B F, LI Y G, et al. Propofol inhibits oxidative stress injury through the glycogen synthase kinase 3 beta/nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway[J]. Bioengineered, 2022,13(1):1612-1625.
[20] WANG R, WU Y G, JIANG S T. FOXC2 alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Dis Markers, 2021, 2021:9628521.
[21] 董莉,杨燕玲,郑钰凡,等. 益心方调控SIRT1/PGC-1α信号通路改善大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 上海中医药杂志,2023,57(7):58-65.
DONG L, YANG Y L, ZHENG Y F, et al. Yixin formula modulates SIRT1/PGC-1α signaling pathway to improve myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Shanghai J Tradit Chin Med,2023,57(7):58-65.
[22] 马艺华,石月萍. 温阳通脉方通过Nrf2/HO-1通路对缺氧/复氧损伤H9c2心肌细胞氧化应激的保护作用[J]. 中药药理与临床,2022,38(5):73-77.
MA Y H, SHI Y P. Protective effect of Wenyang tongmai recipe on oxidative stress of H9c2 cardiomyocytes injured by hypoxia/reoxygenation through Nrf2/HO-1 pathway[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med,2022,38(5):73-77.
[23] 刘晓瑜,顾民华,徐煜凌,等. 定心方Ⅰ号方通过调控GSK3β/Nrf2/HO-1通路防治大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(11):1265-1270.

LIU X Y, GU M H, XU Y L, et al. Dingxin recipe Ⅰ prevents myocardial ischemia reperfusion injury through GSK3β/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(11): 1265-1270.

[24] 柴松波, 司富春, 王振涛, 等. 益气养阴方通过激活ERK/Nrf2/HO-1通路减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(10): 1743-1752.
CHAI S B, SI F C, WANG Z T, et al. Yiqi yangyin recipe attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats by activation of ERK/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Chin J Pathophysiol, 2019, 35(10): 1743-1752.

[25] 王旭, 于鲁, 李珠, 等. 通脉养心方及其化学成分治疗心肌缺血/再灌注损伤的作用机制研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(9): 3012-3021.
WANG X, YU L, LI Z, et al. Research progress on mechanism of Tongmai yangxin recipe and its chemical components in treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(9): 3012-3021.

[26] 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]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
LI Q S. Based on Nrf2/HO-1 pathway, this paper discusses the effect and mechanism of Yimai granule on myocardial injury in rats with hyperlipidemia and MIRI[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2019.

[27] CHEN X J, REN S M, DONG J Z, et al. *Ginkgo biloba* extract-761 protects myocardium by regulating Akt/Nrf2 signal pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 647-655.

[28] 李泽华, 关贤颂, 蒋路平. 黄芪甲苷通过Nrf2/HO-1信号通路减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(12): 2147-2153.
LI Z H, GUAN X S, JIANG L P. Astragaloside Ⅳ attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Chin J Pathophysiol, 2021, 37(12): 2147-2153.

[29] SUN J, YU X H, HUANGPU H Q, et al. Ginsenoside Rb_3 protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury via activating the antioxidation signaling pathway of PERK/Nrf2/HMOX1[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 254-261.

[30] YAO H, XIE Q, HE Q M, et al. Pretreatment with panaxatriol saponin attenuates mitochondrial apoptosis and oxidative stress to facilitate treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury via the regulation of Keap1/Nrf2 activity [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 9626703.

[31] QI B, ZHANG X W, YU H, et al. Brazilin prevents against myocardial ischemia-reperfusion injury through the modulation of Nrf2 via the PKC signaling pathway[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(4): 312.

[32] SHI X J, TAO G Z, JI L L, et al. Sappanone A protects against myocardial ischemia reperfusion injury by modulation of Nrf2[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 61-71.

[33] XU G P, ZHAO X, FU J, et al. Resveratrol increases myocardial Nrf2 expression in type 2 diabetic rats and alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI) [J]. Ann Palliat Med, 2019, 8(5): 565-575.

[34] 顾民华. 酸枣仁黄酮碳苷通过抑制GSK3β减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤及机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
GU M H. Flavonoid C-glycosides from Semen Ziziphi Spinosae alleviate the myocardial ischemia-reperfusion injury through inhibiting GSK3β in rats[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019.

[35] SUN W, WANG Z, SUN M, et al. Aloin antagonizes simulated ischemia/reperfusion-induced damage and inflammatory response in cardiomyocytes by activating the Nrf2/HO-1 defense pathway[J]. Cell Tissue Res, 2021, 384(3): 735-744.

[36] 崔勤涛, 王俊华, 刘晓晨, 等. 大黄素激活Nrf2/ARE/HO-1信号通路对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能保护作用[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(6): 894-900.
CUI Q T, WANG J H, LIU X C, et al. Protective effect of emodin on cardiac function in rats with myocardial ischemia reperfusion injury by activating Nrf2/ARE/HO-1 signaling pathway[J]. Acta Univ Med Anhui, 2020, 55(6): 894-900.

[37] ZENG H, WANG L L, ZHANG J W, et al. Activated PKB/GSK-3β synergizes with PKC-δ signaling in attenuating myocardial ischemia/reperfusion injury via potentiation of Nrf2 activity: therapeutic efficacy of dihydrotanshinone-Ⅰ [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(1): 71-88.

[38] 牛少辉, 熊海燕, 栗媛, 等. 西红花苷通过调控SIRT1/Nrf2通路对心肌缺血再灌注大鼠的保护作用[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1323-1327.
NIU S H, XIONG H Y, LI Y, et al. Protective effect of crocin on myocardial ischemia-reperfusion in rats by regulating SIRT1/Nrf2 pathway[J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(4): 1323-1327.

[39] 姚琪, 唐关敏. 虾青素调控Nrf2/HO-1/NQO1通路减轻心肌缺血再灌注大鼠氧化应激损伤[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(8): 1953-1957.
YAO Q, TANG G M. Astaxanthin regulates Nrf2/HO-1/NQO1 pathway to alleviate oxidative stress injury in myocardial ischemia-reperfusion rats[J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(8): 1953-1957.

[40] CHENG Y Y, CHENG L K, GAO X, et al. Covalent modification of Keap1 at Cys77 and Cys434 by pubescenoside A suppresses oxidative stress-induced NLRP3 inflammasome activation in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Theranostics, 2021, 11(2): 861-877.

(收稿日期: 2023-06-28　修回日期: 2023-11-11)
(编辑: 唐晓莲)