·综述·

活血化瘀类中药通过调控细胞自噬防治心血管疾病的研究进展Δ

孙　鑫[1*]，梁　霄[1]，李娅兰[1]，肖　展[1]，文武龙[1]，张炜烨[1]，杨　婧[2]，王　锐[1#]（1.黑龙江中医药大学药学院，哈尔滨　150040；2.黑龙江中医药大学基础医学院，哈尔滨　150040）

中图分类号　R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）16-2048-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.20

摘　要　细胞自噬是由多分子多通路共同介导完成的，在心血管疾病中，自噬可以通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）、腺苷一磷酸活化的蛋白激酶/mTOR、丝裂原活化蛋白激酶、p53、Wnt/β-连环蛋白等关键信号通路发挥作用。活血化瘀类中药单体如羟基红花黄色素A、人参皂苷Rb_1、红景天苷、川芎内酯、姜黄素等，中药复方及制剂如黄芪保心汤、桃红四物汤、通心络胶囊、双参宁心胶囊、速效救心丸等均能通过上述关键信号通路调控细胞自噬，进而缓解心血管疾病的进程。

关键词　细胞自噬；中药；活血化瘀；心血管疾病

Research progress on the prevention and treatment of cardiovascular diseases using traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis by regulating autophagy

SUN Xin[1], LIANG Xiao[1], LI Yalan[1], XIAO Zhan[1], WEN Wulong[1], ZHANG Weiye[1], YANG Jing[2], WANG Rui[1]（1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. College of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China）

ABSTRACT　Autophagy is mediated by multiple molecules and pathways. In cardiovascular diseases, autophagy can play a role through key signaling pathways such as phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR), adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/mTOR, mitogen-activated protein kinases (MAPK), p53, Wnt/β-catenin, etc. Traditional Chinese medicine (TCM) monomers for promoting blood circulation and removing blood stasis such as hydroxysafflor yellow A, ginsenoside Rb_1, salidroside, ligustrin, curcumin, etc., and TCM prescription and preparations such as Huangqi baoxin decoction, Taohong siwu decoction, Tongxinluo capsule, Shuangshen ningxin capsule, Suxiao jiuxin pills, etc. can regulate autophagy through the above-mentioned key signaling pathways, thereby alleviating the progression of cardiovascular diseases.

KEYWORDS　autophagy; traditional Chinese medicine; promoting blood circulation and removing blood stasis; cardiovascular disease

心血管疾病常见发病原因为血管狭窄、动脉粥样硬化、梗死所致的心脏血液供应减少等[1]，其病理过程复杂，涉及氧化应激、细胞凋亡、细胞自噬等机制[2]。研究表明，自噬参与了多种心血管疾病的发生、发展，影响心功能的维持和疾病预后。生理水平的自噬是一种心肌细胞抵御环境刺激的防御机制，但过多的自噬可能会导致心血管疾病的发生[3]。研究表明，活血化瘀类中药对自噬有双向调节作用，其既能促进自噬，帮助心肌细胞抵御不良刺激，减少心血管不良事件，又能抑制过度自噬的发生，提高心肌细胞的存活率[4]。近年来，传统中药通过调控细胞自噬治疗心血管疾病已成为研究热点，本文总结了活血化瘀类中药通过调控细胞自噬防治心血管疾病的研究进展，旨在为促进活血化瘀类中药在心血管疾病领域中的进一步开发应用提供参考。

1　细胞自噬在心血管疾病中的作用

自噬是一种存在于真核细胞内的自我降解过程，细胞内的溶酶体通过分解细胞内的成分，从而维护细胞自身代谢稳定，实现细胞的稳态、再循环和再利用[5-6]。细胞自噬可分为两大类：（1）非选择性自噬，主要包括巨自噬、微自噬以及分子伴侣介导的自噬3种类型，其中巨自噬是目前研究范围最广、应用最集中的一种自噬[7]；（2）选择性自噬，如线粒体自噬、内质网及核糖体自噬等。

自噬对心血管疾病的发生有双重作用：一方面，在生理条件下，适度的自噬对维持心血管功能具有保护作

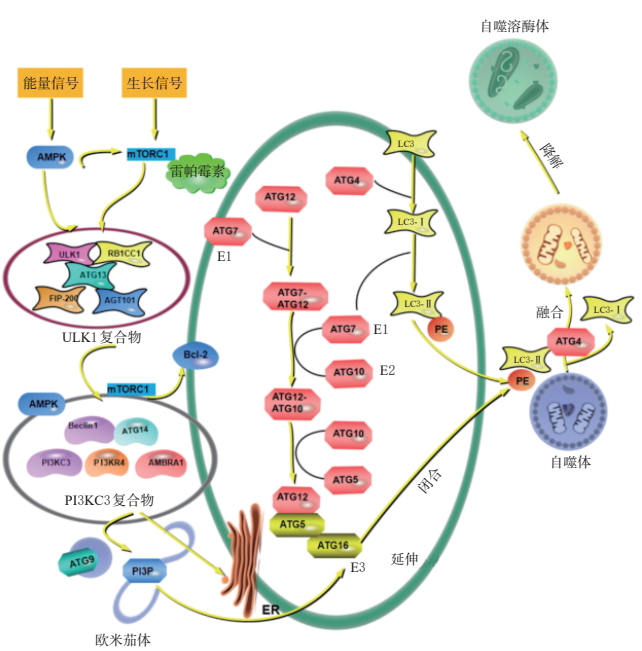
Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82074271）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：新药及新剂型。E-mail：2311739224@qq.com

＃**通信作者**　教授，硕士生导师，博士。研究方向：新药开发。E-mail：wrdx@sina.com

用。研究指出，应激反应（包括心肌缺血再灌注损伤、慢性缺氧等）可诱导心肌细胞自噬，合理调节自噬可以帮助心肌细胞适应环境变化，从而抵抗各种不良刺激造成的损伤，帮助其维持胞内代谢平衡，有利于心肌细胞存活；另一方面，不受控制的过度自噬则可能导致细胞功能障碍或诱导细胞进入死亡过程，从而促进疾病的发展，如B细胞淋巴瘤-2（B cell lymphoma-2，Bcl-2）表达降低或Beclin1过表达均可能导致细胞死亡或加剧严重压力应激诱导的病理反应[8－9]。因此，合理调节自噬对心肌细胞的正常活动尤为重要。

在真核细胞中，自噬可以分为5个阶段：（1）起始阶段；（2）成核阶段，即形成隔离膜（吞噬团）；（3）自噬体形成阶段，即吞噬团自身伸长形成新的双膜液泡；（4）结合阶段，即自噬体与溶酶体相结合；（5）降解阶段，即被封闭的底物被溶酶体蛋白酶降解[10－11]。在自噬体的形成中发挥主要作用的自噬相关基因（autophagy-related gene，ATG）包括*ATG1*、*ATG3*、*ATG5*、*ATG6/Beclin1*、*ATG7*、*ATG8/LC3*、*ATG12*等[12]。在营养或生长信号被剥夺后，丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）可通过调控UNC-51样激酶1（UNC-51-like kinase 1，ULK1）复合物和Ⅲ型磷脂酰肌醇3激酶（phosphoinositide 3-kinase class 3，PI3KC3）复合物，以及抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）的功能来促进自噬的启动[13]。具体机制如图1所示。



AMPK：磷酸一腺苷激活的蛋白激酶；FIP-200：黏着斑激酶家族激酶互作蛋白200 kDa；RB1CC1：视网膜母细胞瘤卷曲螺旋蛋白1；PI3KR4：磷酸肌醇3激酶调节亚基4；AMBRA1：Beclin1调节因子1；PI3P：磷脂酰肌醇三磷酸；E1、E2、E3：泛素活化酶；LC3：微管相关蛋白1轻链3；PE：脂质磷脂酰乙醇胺；ER：内质网。

图1　自噬过程示意图

2　调控自噬的信号通路

2.1　PI3K/Akt/mTOR信号通路

磷脂酰肌醇3激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）途径主要由哺乳动物PI3K、Akt和mTOR 3种活性分子组成，在调节细胞生长、增殖、凋亡、氧化和血管生成方面起重要作用[14]。mTOR是PI3K/Akt信号通路的下游靶标之一，也是自噬调节中研究最为深入的靶蛋白之一，在细胞中以mTORC1和mTORC2两种复合物形式存在[15]。在营养充足的条件下，mTORC1可直接与ULK1相互作用或通过自身磷酸化来抑制自噬；在应激条件下，mTORC1受到抑制，而ULK1的去磷酸化作用被激活，并从细胞质转移到自噬体，从而诱导自噬[16]。研究发现，PI3K/Akt/mTOR信号通路在心血管疾病中被高度激活，抑制mTOR的表达可对损伤的心肌细胞起保护作用[17]。

2.2　AMPK/mTOR信号通路

AMPK是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是自噬过程中细胞能量传感和细胞信号调节的重要激酶。AMPK/mTOR信号通路在细胞生长、细胞增殖、能量代谢以及自噬调节中起重要作用[18]。在应激条件下，AMPK会激活ULK1或磷酸化ATG14、PI3KC3和Beclin1，促使自噬因子Beclin1与Bcl-2解离，并促进自噬囊泡的快速形成，从而极大地促进自噬[19]。研究表明，AMPK/mTOR信号通路可以通过调控自噬参与动脉粥样硬化、心肌肥大、心肌缺血/再灌注损伤等心血管疾病的进程[20－21]。

2.3　其他信号通路

MAPK相关信号通路在细胞的生物进化中高度保守，在低级别原代细胞和高级别哺乳动物细胞中均发现了多种平行的MAPK相关信号通路[22]。MAPK相关信号通路主要由c-Jun氨基端蛋白激酶（c-Jun N-terminal protein kinase，JNK）、胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）、p38 MAPK组成[23]。MAPK相关信号通路在自噬的调节中起着重要作用[24]。研究发现，MAPK/mTOR信号通路可以通过调控自噬参与动脉粥样硬化进程[25]。

*p53*不仅是抑制肿瘤的重要基因，而且与细胞凋亡密切相关。研究表明，自噬能够抑制p53蛋白的表达，而*p53*基因又可通过转录效应诱导自噬[26]。p62蛋白也是一种重要的自噬标志物，可以反映蛋白质的积累和降解情况，其通过与Kelch样环氧氯丙烷关联蛋白1（epoxy chloropropane Kelch sample related protein 1，Keap1）-核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）相互作用，在调节氧化应激中起重要作用[27]。已有研究表明，靶向调控p62/Keap1/Nrf2信号通路，是治疗心血管疾病的潜在策略[28]。

Wnt是一种分泌性糖蛋白，可以通过自分泌或旁分泌发挥作用。Wnt通过与细胞表面特异受体相互作用，可引起β-连环蛋白（β-catenin）的聚集，进而调控相关基因的表达，干预心血管疾病进程[22]。研究发现，Wnt/β-catenin信号通路可以通过调控自噬参与血管钙化这一心血管疾病病变过程[29]。

3 通过调控自噬防治心血管疾病的中药

中药具有多成分、多靶点、低毒副作用的特性，可通过多途径来调控自噬，从而影响心血管疾病的发生发展。已有大量研究证实，活血化瘀类中药能够有效调控自噬相关信号因子及通路，进而缓解心血管疾病的进程[30]。

3.1 中药单体

3.1.1 羟基红花黄色素A

羟基红花黄色素A是从红花中提取出的黄酮类化合物，主要用于治疗心血管疾病[31]。孙玉芹[32]研究发现，羟基红花黄色素A能够降低缺血再灌注损伤模型大鼠体内Beclin1、ATG5、磷酸化蛋白激酶B（phosphorylated protein kinase B，p-Akt）蛋白的表达和内皮性一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）的活性，提示羟基红花黄色素A能通过激活p-Akt/eNOS信号通路诱导细胞自噬，进而改善心肌缺血/再灌注损伤。同时，Ye等[33]研究发现，羟基红花黄色素A可以通过调节AMPK/mTOR信号通路来上调Beclin1、ATG5的表达和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比例，并下调p62的表达，从而促进自噬，以预防心肌缺血/再灌注损伤。

3.1.2 人参皂苷Rb_1

三七中的人参皂苷Rb_1、Rg_1等多种皂苷单体在保护心血管方面有较好的活性[34]。Hu等[35]研究发现，人参皂苷Rb_1能上调急性心肌缺血模型小鼠H9C2心肌细胞线粒体中泛素活化酶E3、FUN14结构域包含蛋白1（FUN14 domain-containing 1，FUNDC1）、磷酸酶和张力蛋白同源基因诱导激酶1（PTEN induced putative kinase 1，PINK1）的表达，下调p62的表达，提高心肌细胞中的LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ、磷酸化的AMPKα（p-AMPKα）/AMPKα的比例，有效促进线粒体自噬，从而改善模型小鼠的心肌细胞损伤，提示人参皂苷Rb_1对急性心肌缺血损伤的保护作用可能与AMPKα途径有关。Zhou等[36]研究发现，人参皂苷Rb_1可以通过促进自噬来上调$ApoE^{-/-}$小鼠动脉粥样硬化中LC3从Ⅰ型到Ⅱ型的转变，进而增加自噬通量来抑制细胞凋亡，表明人参皂苷Rb_1可通过促进自噬过程防治动脉粥样硬化。

3.1.3 红景天苷

红景天苷是红景天的活性成分。研究显示，红景天苷能够减轻$ApoE^{-/-}$小鼠心肌缺血再灌注损伤，防止动脉粥样硬化斑块形成[37]。Zheng等[38]研究发现，红景天苷可以增加过氧化氢诱导的人脐静脉血管内皮细胞AMPK的磷酸化，抑制mTOR的磷酸化，进而诱导自噬，抑制氧化应激诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡。

3.1.4 丹参素、丹酚酸B和丹参酮$ⅡA$

丹参素、丹酚酸B和丹参酮$ⅡA$是丹参的有效成分。孙大伟等[39]用10 μmol/L丹参素干预缺氧/复氧（hypoxia-reoxygenation，H/R）大鼠心肌细胞后发现，大鼠心肌细胞中抑凋亡因子Bcl-2的mRNA表达上调，促凋亡因子Bcl-2关联X蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）的mRNA表达下调，*LC3*、*Beclin1*、*ATP5G1*基因表达下调，表明丹参素具有提升H/R大鼠心肌细胞活力、抑制凋亡的作用，且该作用可能与其调节自噬、下调*ATP5G1*基因的表达有关。研究发现，丹酚酸B可以抑制小鼠原代心肌细胞缺血再灌注损伤，提高细胞活力，减少乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）漏出，同时能显著降低Beclin1、LC3-Ⅱ的表达，表明丹酚酸B可以缓解缺血再灌注引起的过度自噬，从而起到保护心肌细胞的作用[40]。此外，丹参酮$ⅡA$可以通过上调心肌细胞中的PI3K/Akt/mTOR信号通路的表达，进一步抑制心肌细胞过度自噬，发挥抗心肌缺血的作用[41]。

3.1.5 川芎内酯和川芎嗪

川芎内酯和川芎嗪为川芎的活性成分，具有活血化瘀、理气通络之功效。Wang等[42]研究表明，川芎内酯能显著增加H9C2心肌细胞H/R模型和SD大鼠心肌缺血再灌注损伤模型中PI3K、p-Akt、磷酸化的mTOR（p-mTOR）和p62的表达，下调LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比例和Beclin1的表达，从而通过抑制过度自噬来减轻心肌损伤。Zuo等[43]研究发现，川芎嗪能够缩小心肌梗死再灌注模型大鼠的心肌梗死面积，降低H/R心肌细胞中Beclin1的表达，抑制心肌细胞过度自噬，从而发挥保护心肌细胞的作用。

3.1.6 姜黄素

姜黄素为姜黄的主要活性成分，可通过双向调控自噬来发挥治疗心血管疾病的作用。研究表明，姜黄素能够下调自噬标志蛋白Beclin1的表达水平和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比例，同时上调p-mTOR/mTOR的比例，减轻心肌肥大和纤维化，表明姜黄素可通过调控mTOR自噬信号通路来抑制细胞过度自噬，从而发挥保护心脏的作用[44]。Yang等[45]研究发现，姜黄素能上调Beclin1、p-AMPK的表达和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比例，下调p62的表达，从而减轻心肌缺血导致的心肌损伤，提示姜黄素能通过激活AMPK信号通路诱导心肌细胞自噬来延缓心血管疾病的进展。

3.1.7 藏红花素

藏红花素是从藏红花中分离出来的类胡萝卜素类成分，能够通过改变心肌细胞抗氧化能力来防止心脏缺血再灌注损伤，可用于防治心血管疾病[46]。研究发现，藏红花素在心肌缺血期间有显著的促进自噬作用，并伴有AMPK的激活；相反，其在再灌注过程中则能抑制过

度自噬，激活Akt，这表明藏红花素能通过AMPK/mTOR和Akt/mTOR信号通路调节自噬，进而对缺血和再灌注损伤发挥心肌保护作用[47]。

3.1.8　益母草碱

益母草碱是从中药益母草中提取分离得到的一种生物碱，具有心血管保护作用[48]。薛丁嘉等[49]在探究益母草碱对血管紧张素Ⅱ诱导的心肌成纤维细胞增殖的作用及机制时发现，该成分能够上调LC3、Beclin1 mRNA表达，上调LC3-Ⅱ、Beclin1蛋白的表达，下调PI3K、Akt、mTOR蛋白的表达，从而促进自噬，表明益母草碱能通过调节PI3K/Akt/mTOR信号通路来诱导心肌成纤维细胞自噬，减少心肌纤维化的发生。

3.1.9　延胡索乙素

延胡索乙素是延胡索中主要的生物碱类化合物，具有保护心肌、抗心律失常的作用[50]。辛高杰等[51]通过探究延胡索乙素对H9C2心肌细胞H/R损伤的影响发现，延胡索乙素能够通过调控ULK1/FUNDC1信号通路，抑制自噬小体生成，降低LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比例和活化胱天蛋白酶3（cleaved caspase-3）的表达来抑制过度激活的线粒体自噬，减轻H9C2心肌细胞H/R损伤，从而发挥保护心肌细胞的作用。

3.2　中药复方/制剂

3.2.1　黄芪保心汤

黄芪保心汤是张培影教授基于临床经验，并结合中医经典理论及现代研究化裁组方而成。该方由黄芪、党参、麦冬、鳖甲、五味子、丹参、当归、连翘、桂枝、茯苓等组成，具有益气活血化痰的功效。研究表明，黄芪保心汤可以调控心肌梗死后心衰模型大鼠体内PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白的表达，降低LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比例，上调p62蛋白的表达，从而抑制心肌细胞过度自噬，减轻心肌细胞H/R损伤，改善模型大鼠心肌梗死后的心室重构[52]。

3.2.2　通心络胶囊

通心络胶囊是吴以岭院士在中医络病理论指导下组方的中成药制剂，由人参、土鳖虫、水蛭、蜈蚣、全蝎、蝉蜕、赤芍、冰片、檀香、乳香、降香、酸枣仁等组成，有益气活血、化瘀通络的功效，在冠心病心绞痛、动脉粥样硬化等临床治疗领域应用广泛[53]。Li等[54]研究发现，通心络胶囊可明显上调心肌梗死模型大鼠心肌细胞中LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比例和Beclin1的表达，并通过升高p-AMPK、降低p-mTOR水平来增强缺氧心肌细胞的自噬并抑制其凋亡，从而保护缺氧心肌细胞。此外，但俊等[55]观察通心络胶囊对糖尿病心肌病细胞模型的影响时发现，通心络胶囊可通过调控AMPK/mTOR信号通路，升高Beclin1的表达和p-AMPK/AMPK、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比例，下调p62、p-mTOR蛋白的表达，从而激活自噬，发挥对心肌细胞的保护作用。

3.2.3　双参宁心胶囊

双参宁心胶囊是由中国中医科学院西苑医院自主研发而成的中药制剂，由人参、丹参和延胡索提取物组成，具有益气活血、化瘀止痛的功效。研究发现，双参宁心胶囊能够增加心肌缺血再灌注损伤大鼠冠脉直径，降低LDH水平，减小血管内斑块体积，降低Beclin1的表达和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比例，提示双参宁心胶囊能通过抑制心肌细胞过度自噬、保护缺血心肌细胞来减缓心血管疾病进程[56]。

3.2.4　桃红四物汤

桃红四物汤方名始于《医宗金鉴》，由当归、熟地黄、白芍、川芎、桃仁、红花组成，具有较强的补血养血、活血祛瘀的功效，广泛应用于高血压、心绞痛等心血管疾病的治疗[57]。有学者探讨桃红四物汤对H9C2大鼠心肌细胞损伤的作用时发现，该方可以上调低氧诱导的H9C2大鼠心肌细胞中Bcl-2的表达和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比例，下调Bax和p62的表达，促进细胞自噬，抑制心肌细胞凋亡，发挥保护心肌细胞的作用[58]。

3.2.5　心衰康

心衰康由葶苈大枣泻肺汤和真武汤化裁而来，主要由黄芪、桂枝、葶苈子、赤芍、丹参、附子和红参等组成，具有温经通脉、补脾益肺和活血化瘀的功效。柴松波等[59]通过探讨心衰康对慢性心衰大鼠心肌自噬的影响及其与MAPK-ERK1/2信号通路的关系发现，该药能够抑制心肌缺血再灌注损伤小鼠MAPK-ERK1/2信号通路，抑制心肌细胞过度自噬，减轻心肌组织损伤，具有心肌保护功能。

3.2.6　速效救心丸

速效救心丸由章臣桂教授研制开发而成，于1984年上市，主要由川芎嗪、冰片组成，是一种具有行气活血、祛瘀止痛等功效的中成药。王可妍等[60]采用慢病毒转染技术使H/R心肌细胞中AlkB同源蛋白5（AlkB homolog 5，ALKBH5）过表达后发现，心肌细胞中N^6-甲基腺嘌呤（N^6-methyladenosine，m^6A）甲基化水平下降、细胞活力增加，自噬相关因子Beclin1、ATG5、p62的表达下降，mTOR的表达增加，表明速效救心丸可能通过ALKBH5/m^6A信号通路来抑制心肌细胞过度自噬，从而减轻H/R心肌细胞的损伤。

3.2.7　五参顺脉胶囊

五参顺脉胶囊由毛德西教授在唐代医学家孙思邈《千金翼方》中四参汤的基础上拟定，由西洋参、丹参、北沙参、苦参、三七、水蛭、川芎、赤芍、山楂、冰片组成，具有益气养阴、活血化瘀的功效，主要用于各种心脑血管病所呈现的气阴两虚兼瘀血证。索红亮等[61]通过探讨自噬在五参顺脉胶囊改善大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用发现，该药可升高心肌组织p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR的比例，降低LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ的比

例，提示五参顺脉胶囊能够通过抑制心肌细胞过度自噬发挥抗心肌梗死的作用，同时可改善心肌缺血再灌注损伤。

4 结语

自噬在心血管疾病防治中发挥着重要作用，其可通过 PI3K/Akt/mTOR、AMPK/mTOR、MAPK、p53 等多条相关信号通路对心血管疾病的发生发展进行调控。中药具有多成分、多途径、多靶点、毒副作用低的优势，其中活血化瘀类中药中的活性单体成分如羟基红花黄色素 A、人参皂苷 Rb_1、川芎嗪等，复方如黄芪保心汤、通心络胶囊、桃红四物汤等，均可通过调控自噬来改善心血管疾病。目前，活血化瘀类中药通过调控自噬防治心血管疾病的研究取得了较大进展，但当前该领域的研究仍主要集中于活性单体或单一组方，且以基础研究为主，缺乏规范的临床试验及联合用药方面的研究，有待后续学者进一步深入研究，明确中药复方通过调控自噬治疗心血管疾病的具体作用机制，为活血化瘀类中药在心血管疾病中的进一步开发应用提供新思路。

参考文献

[1] WU L, QIAN L L, ZHANG L, et al. Fibroblast growth factor 21 is related to atherosclerosis independent of nonalcoholic fatty liver disease and predicts atherosclerotic cardiovascular events[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(11): e015226.

[2] WANG A A, LI L, LI Y, et al. Research progress on Chinese medicinal material-derived active polypeptides against ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(21): 5576-5584.

[3] HE C W, QIN C L, ZHANG Y, et al. A cardiomyocyte-based biosensing platform for dynamic and quantitative investigation of excessive autophagy[J]. Biosens Bioelectron, 2024, 251: 116113.

[4] LI J, GAO Y H, REN X M, et al. The role of biologically active ingredients from Chinese herbal medicines in the regulation of autophagy in treating cardiovascular diseases and other chronic diseases[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(7): 1060-1069.

[5] ICHIMIYA T, YAMAKAWA T, HIRANO T, et al. Autophagy and autophagy-related diseases: a review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 8974.

[6] KE P Y. Molecular mechanism of autophagosome-lysosome fusion in mammalian cells[J]. Cells, 2024, 13(6): 500.

[7] ROCA-AGUJETAS V, DIOS C D, LESTÓN L, et al. Recent insights into the mitochondrial role in autophagy and its regulation by oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 3809308.

[8] XU H M, HU F. The role of autophagy and mitophagy in cancers[J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128(2): 281-289.

[9] ZHU H X, TANNOUS P, JOHNSTONE J L, et al. Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress[J]. J Clin Invest, 2007, 117(7): 1782-1793.

[10] SOTO-AVELLANEDA A, MORRISON B E. Signaling and other functions of lipids in autophagy: a review[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 214.

[11] LAHIRI V, HAWKINS W D, KLIONSKY D J. Watch what you(self-)eat: autophagic mechanisms that modulate metabolism[J]. Cell Metab, 2019, 29(4): 803-826.

[12] GE L, BASKARAN S, SCHEKMAN R, et al. The protein-vesicle network of autophagy[J]. Curr Opin Cell Biol, 2014, 29: 18-24.

[13] LOSIER T T, RUSSELL R C. Bacterial outer membrane vesicles trigger pre-activation of a xenophagic response via AMPK[J]. Autophagy, 2019, 15(8): 1489-1491.

[14] RODON J, DIENSTMANN R, SERRA V, et al. Development of PI3K inhibitors: lessons learned from early clinical trials[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10(3): 143-153.

[15] YUDUSHKIN I. Getting the Akt together: guiding intracellular Akt activity by PI3K[J]. Biomolecules, 2019, 9(2): 67.

[16] EL MOTIAM A, DE LA CRUZ-HERRERA C F, VIDAL S, et al. Sumoylation modulates the stability and function of PI3K-p110β[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(8): 4053-4065.

[17] QIN G W, LU P, PENG L, et al. Ginsenoside Rb_1 inhibits cardiomyocyte autophagy via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and reduces myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Am J Chin Med, 2021, 49(8): 1913-1927.

[18] ASSAF L, EID A A, NASSIF J. Role of AMPK/mTOR, mitochondria, and ROS in the pathogenesis of endometriosis[J]. Life Sci, 2022, 306: 120805.

[19] EGAN D F, SHACKELFORD D B, MIHAYLOVA M M, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy[J]. Science, 2011, 331(6016): 456-461.

[20] XU H, CHENG J, HE F. Cordycepin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagy via AMPK-mTOR pathway[J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(2): 401-413.

[21] CAO Q, DU H J, FU X, et al. Artemisinin attenuated atherosclerosis in high-fat diet-fed $ApoE^{-/-}$ mice by promoting macrophage autophagy through the AMPK/mTOR/ULK1 pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 75(4): 321-332.

[22] JIANG B, ZHOU X, YANG T, et al. The role of autophagy in cardiovascular disease: cross-interference of signaling pathways and underlying therapeutic targets[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1088575.

[23] PARK J G, AZIZ N, CHO J Y. MKK7, the essential regu-

lator of JNK signaling involved in cancer cell survival: a newly emerging anticancer therapeutic target[J]. Ther Adv Med Oncol, 2019, 11: 1758835919875574.

[24] BA L N, GAO J Q, CHEN Y P, et al. Allicin attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK/mTOR signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2019, 58: 152765.

[25] QIAN Y, HE Y F, QIONG A L, et al. Tanshinone ⅡA regulates MAPK/mTOR signal-mediated autophagy to alleviate atherosclerosis through the miR-214-3p/ATG16L1 axis[J]. Int Heart J, 2023, 64(5): 945-954.

[26] WHITE E. Autophagy and p53[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(4): a026120.

[27] JIA Y X, GUO H, CHENG X Z, et al. Hesperidin protects against cisplatin-induced cardiotoxicity in mice by regulating the p62-Keap1-Nrf2 pathway[J]. Food Funct, 2022, 13(7): 4205-4215.

[28] ZHENG D C, LIU Z M, ZHOU Y, et al. Urolithin B, a gut microbiota metabolite, protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via p62/Keap1/Nrf2 signaling pathway[J]. Pharmacol Res, 2020, 153: 104655.

[29] HE H Q, LAW B Y K, ZHANG N, et al. Bavachin protects human aortic smooth muscle cells against β-glycerophosphate-mediated vascular calcification and apoptosis via activation of mTOR-dependent autophagy and suppression of β-catenin signaling[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1427.

[30] WANG J H, ZOU J B, SHI Y J, et al. Traditional Chinese medicine and mitophagy: a novel approach for cardiovascular disease management[J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155472.

[31] XUE X Y, DENG Y, WANG J, et al. Hydroxysafflor yellow A, a natural compound from *Carthamus tinctorius* L with good effect of alleviating atherosclerosis[J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153694.

[32] 孙玉芹. 羟基红花黄色素A调控线粒体抗心肌缺血:再灌注损伤作用的实验研究[D]. 长春:吉林大学, 2012.
SUN Y Q. The effect of HSYA on anti-myocardial ischemia-reperfusion injury by regulation mitochondrion [D]. Changchun: Jilin University, 2012.

[33] YE J X, LU S, WANG M, et al. The effect of hydroxysafflor yellow A on anti-myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating mitochondrion. [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1170.

[34] 卢淑立,冯妍,高杰,等. 三七提取物在心血管疾病临床应用中的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(5): 539-545.
LU S L, FENG Y, GAO J, et al. Recent advances in clinical application of *Panax notoginseng* saponins in cardiovascular diseases[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(5): 539-545.

[35] HU J G, ZHANG L, FU F, et al. Cardioprotective effect of ginsenoside Rb_1 via regulating metabolomics profiling and AMP-activated protein kinase-dependent mitophagy [J]. J Ginseng Res, 2022, 46(2): 255-265.

[36] ZHOU P, XIE W J, LUO Y, et al. Inhibitory effects of ginsenoside Rb_1 on early atherosclerosis in $ApoE^{-/-}$ mice via inhibition of apoptosis and enhancing autophagy[J]. Molecules, 2018, 23(11): 2912.

[37] LI L Y, YANG Y Y, ZHANG H N, et al. Salidroside ameliorated intermittent hypoxia-aggravated endothelial barrier disruption and atherosclerosis via the cAMP/PKA/RhoA signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 723922.

[38] ZHENG X T, WU Z H, WEI Y, et al. Induction of autophagy by salidroside through the AMPK-mTOR pathway protects vascular endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis[J]. Mol Cell Biochem, 2017, 425(1/2): 125-138.

[39] 孙大伟,冯丽莎,高青,等. 基于自噬基因Beclin-1与LC3探讨丹参素对H/R大鼠心肌细胞ATP5G1表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 4(11): 1493-1497.
SUN D W, FENG L S, GAO Q, et al. Explore the protective effect of the tanshinol on cardiomyocytes ATP5G1 in the rats with H/R based on autophagy gene Beclin-1 and LC3[J]. World J Integr Tradit West Med, 2018, 4(11): 1493-1497.

[40] LI D, WANG J, HOU J C, et al. Salvianolic acid B induced upregulation of miR-30a protects cardiac myocytes from ischemia/reperfusion injury[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16(1): 336.

[41] LI Q, SHEN L, WANG Z, et al. Tanshinone ⅡA protects against myocardial ischemia reperfusion injury by activating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 106-114.

[42] WANG G, DAI G L, SONG J, et al. Lactone component from *Ligusticum chuanxiong* alleviates myocardial ischemia injury through inhibiting autophagy[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 301.

[43] ZUO Z, ZUO P F, SHENG Z L, et al. Tetramethylprazine attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through modulation of autophagy[J]. Life Sci, 2019, 239: 117016.

[44] LIU R, ZHANG H B, YANG J, et al. Curcumin alleviates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through inhibition of autophagy and activation of mTOR [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(21): 7500-7508.

[45] YANG K P, XU C H, LI X, et al. Combination of D942 with curcumin protects cardiomyocytes from ischemic damage through promoting autophagy[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2013, 18(6): 570-581.

[46] KOCAMAN G, ALTINOZ E, ERDEMLI M E, et al. Crocin attenuates oxidative and inflammatory stress-related periodontitis in cardiac tissues in rats[J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(5): 517-524.

[47] ZENG C, LI H, FAN Z W, et al. Crocin-elicited autophagy rescues myocardial ischemia/reperfusion injury via paradoxical mechanisms[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(3): 515-530.

[48] LIU X H, XIN H, ZHU Y Z. More than a "mother-benefiting" herb: cardioprotective effect of Herba leonuri [J]. Acta Physiol Sin, 2007, 59(5): 578-584.

[49] 薛丁嘉，李雪斐，丁晓丽，等. 益母草碱抑制血管紧张素Ⅱ诱导心肌成纤维细胞增殖的作用与机制[J]. 中国新药与临床杂志，2022，41(5)：301-306.
XUE D J, LI X F, DING X L, et al. Inhibitory effect and mechanism of leonurine on angiotensin Ⅱ-induced cardiac fibroblast proliferation[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2022, 41(5): 301-306.

[50] 王安铸，马晓昌. 延胡索乙素的研究进展[J]. 中华中医药杂志，2020，35(4)：1927-1929.
WANG A Z, MA X C. Research progress of tetrahydropalmatine[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(4): 1927-1929.

[51] 辛高杰，刘子馨，陈原原，等. 延胡索乙素通过ULK1/FUNDC1通路抑制线粒体自噬减轻H9c2心肌细胞缺氧/复氧损伤[J]. 中国中药杂志，2024，49(5)：1286-1294.
XIN G J, LIU Z X, CHEN Y Y, et al. Tetrahydropalmatine inhibiting mitophagy through ULK1/FUNDC1 pathway to alleviate hypoxia/reoxygenation injury in H9c2 cells[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(5): 1286-1294.

[52] 张庆. 黄芪保心汤改善心梗后心衰大鼠心室重构及对PI3K/Akt/mTOR自噬转导通路调控机制研究[D]. 南京：南京中医药大学，2018.
ZHANG Q. Astragalus baoxin decoction improves ventricular remodeling in rats with heart failure after myocardial infarction and regulates the mechanism of PI3K/Akt/mTOR autophagy transduction pathway[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2018.

[53] 王振兴，高晟玮，刘志超，等. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛作用机制研究进展[J]. 中医药导报，2021，27(1)：134-137.
WANG Z X, GAO S W, LIU Z C, et al. Research progress on the mechanism of Tongxinluo capsule in treating angina pectoris of coronary heart disease[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 27(1): 134-137.

[54] LI Q, LI N, CUI H H, et al. Tongxinluo exerts protective effects via anti-apoptotic and pro-autophagic mechanisms by activating AMPK pathway in infarcted rat hearts[J]. Exp Physiol, 2017, 102(4): 422-435.

[55] 但俊，王小梅. 基于AMPK-mTOR信号通路探讨通心络胶囊通过调节自噬改善高糖环境下H9C2心肌细胞损伤的机制[J]. 中药新药与临床药理，2023，34(3)：322-327.
DAN J, WANG X M. Exploration of the mechanism of Tongxinluo capsules ameliorating H9C2 cardiomyocyte injury in a high glucose environment through regulation of autophagy based on AMPK-mTOR signaling pathway[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2023, 34(3): 322-327.

[56] WANG J, HOU J C, LIN C R, et al. Shuangshen ningxin capsule, a traditional Chinese medicinal preparation, alleviates myocardial ischemia through autophagy regulation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 581260.

[57] 聂欣，成颜芬，王琳，等. 桃红四物汤化学成分、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]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(4)：226-234.
NIE X, CHENG Y F, WANG L, et al. Review of chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of Taohong siwutang and predictive analysis of its quality marker[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(4): 226-234.

[58] 郑祥，王审. 桃红四物汤促进自噬抑制氧糖剥夺诱导心肌细胞凋亡的实验研究[J]. 浙江中西医结合杂志，2020，30(7)：549-552，613.
ZHENG X, WANG S. Experimental study of Taohongsiwutang decoction promoting autophagy and inhibiting oxygen deprivation-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 30(7): 549-552, 613.

[59] 柴松波，王振涛，张淑娟，等. 心衰康抑制慢性心衰大鼠心肌自噬及MAPK/ERK1/2信号通路[J]. 中国病理生理杂志，2019，35(6)：981-987.
CHAI S B, WANG Z T, ZHANG S J, et al. Xinshuaikang inhibits myocardial autophagy and MAPK/ERK1/2 signaling pathway in rats with chronic heart failure[J]. Chin J Pathophysiol, 2019, 35(6): 981-987.

[60] 王可妍，高俊杰，林文勇，等. 速效救心丸经ALKBH5/m^{6}A调控自噬减轻缺氧/复氧心肌细胞损伤[J]. 中成药，2022，44(3)：918-922.
WANG K Y, GAO J J, LIN W Y, et al. The fast-acting jiuxin pill regulates autophagy through ALKBH5/m^{6}A and alleviates the damage of hypoxia/reoxygenated cardiomyocytes [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(3): 918-922.

[61] 索红亮，孙治霞，曾垂义，等. 五参顺脉胶囊通过自噬改善心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国比较医学杂志，2021，31(7)：37-43.
SUO H L, SUN Z X, ZENG C Y, et al. Wushen shunmai capsule improves myocardial ischemia-reperfusion injury through autophagy[J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(7): 37-43.

（收稿日期：2024-03-29　修回日期：2024-07-12）
（编辑：孙　冰）