

· 综述 ·

基于氧化应激探究 PCI 损伤及中医药防治进展

焦园园^{1,2}, 王萍², 赵凤², 祁焯⁴, 秦月雯¹, 许海玉^{2,3*}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;
3. 陕西国际商贸学院, 陕西 咸阳 712046; 4. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] 我国心血管疾病的患病率及死亡率仍处于上升阶段,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前减少冠心病患者冠状动脉狭窄及闭塞和改善临床症状的最有效策略。临床上,存在很大一部分患者在大血管再通后,仍存在心痛症状。在 PCI 围术期常伴随着氧化应激、炎症、钙超载、内皮功能损害、血栓阻塞等不良事件,氧化应激在这个过程中扮演着重要角色。在 PCI 的再灌注时期,活性氧(ROS)的爆发可引发线粒体能量传递链异常和细胞离子稳态失衡,造成血管内皮细胞损伤,血管通透性增高,白蛋白漏出,白细胞和血小板黏附,血管狭窄。传统中医将 PCI 术后再狭窄纳入“胸痹”等范畴,气血的运行与五脏的功能密切相关,当气血运行不畅,心脏的生血、行血的功能受阻,造成气虚血瘀,从而造成机体虚损。目前,普罗布考和替格瑞洛等临床一线用药,具有一定的局限性,且忽略了“本虚邪实”的机体现状,无法协调机体气血阴阳五脏之间的关系。本研究从氧化应激在 PCI 损伤的现代医学分子研究出发,结合中医认识,总结中医药防治的研究进展,旨在为冠状动脉介入损伤的治疗提供候选药物及为相关实验研究提供参考。

[关键词] 氧化应激; 冠状动脉介入损伤; 分子机制; 中医认识; 中药防治

[中图分类号] R2-0;R289;R285.5;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)04-0214-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200439

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191107.1131.002.html>

[网络出版时间] 2019-11-07 14:27

Research on PCI Damage Based on Oxidative Stress and Progress in Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine

JIAO Yuan-yuan^{1,2}, WANG Ping², ZHAO Feng², QI Xuan⁴, QIN Yue-wen¹, XU Hai-yu^{2,3*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Shanxi Institute of International Trade&Commerce, Xianyang 712046, China;

4. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] The prevalence and mortality of cardiovascular diseases are still on the rise in China. Percutaneous coronary intervention (PCI) is the most effective strategy to reduce coronary artery stenosis and occlusion, it can also improve clinical symptoms on patients with coronary heart disease. Clinically, a large number of patients still have heartache symptoms after recanalization of the great vessel. During the perioperative period, PCI is often accompanied with adverse events such as oxidative stress, inflammation, calcium overload, endothelial function damage, and thrombus obstruction. More specifically, during the process of PCI, oxidative stress is more severe than other damages. For example, during the reperfusion period of PCI, the outbreak of reactive oxygen species (ROS) can lead to abnormal mitochondrial energy transfer and cell ion homeostasis, resulting in endothelial

[收稿日期] 20190926(029)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81830111,81774201);国家重点研发计划项目(2017YFC1702104,2017YFC1702303);陕西省高校青年创新团队和陕西省科技厅项目(2016SF-378)

[第一作者] 焦园园,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:jiaoyy1995@163.com

[通信作者] *许海玉,博士,研究员,从事中药整合药理学研究,E-mail:hy_xu627@163.com

cell injury, it can also increase the level of vascular permeability, albumin leakage, the adhesion of leukocyte and platelet, and the level of vascular stenosis. After PCI, traditional Chinese medicine (TCM) brings vasucular restenosis into the category of "palpitation". The movement of Qi and bloods is tightly related to the five Zang-organs. When the movement of Qi and blood is stagnant, the function of the heart's blood production and circulation is blocked, resulting in Qi of deficiency and blood stasis, thus causing a state of physical weakness. Moreover, at present, Probuocol and Ticagrelor and other first-line clinical drugs have certain limitations, and ignore the body's current status of "essential illusory and real", unable to coordinate the relationship between the body's Qi and blood, Yin, Yang and five zang-organs. The purpose of this research is to perform the negative effects of oxidative stress on coronary artery based on the molecular research of modern medicine accompanied with acknowledgement of TCM and to conclude the process of researching prevention and treatment of TCM, and to provide reference for the treatment of coronary artery and coronary artery experimental study.

[Key words] oxidative stress; damage of percutaneous coronary intervention; molecular mechanism; cognition of traditional Chinese medicine (TCM); TCM prevention and treatment

在我国心血管疾病不仅严重威胁 50 岁以上的中老年人健康,且呈现年轻化趋势,是严重危害人类健康最的疾病之一^[1-2],寻找和解决适症药物和治疗方式尤为重要。而经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)是目前 ST 段抬高型心肌梗死的主要治疗手段,可有效缓解冠状动脉狭窄及闭塞,改善心肌血流灌注^[3],但仍有 10%~30% 患者术后出现心肌组织冠脉无复流和缓慢血流的现象^[4]。缺血缺氧期间,伴随着 ATP 的耗竭和线粒体膜的去极化,线粒体通透性转换孔开放,线粒体功能异常。在 PCI 术后,大量氧气进入导致线粒体电子传递链及其他位点爆发生活性氧,启动多种细胞内信号传导途径,促进血管炎症与凝血反应以及细胞凋亡,进而损害血管内皮细胞结构和功能,血管通透性增强,红细胞和白蛋白外漏,白细胞和血小板沿内皮细胞滚动黏附,形成斑块造成血管内狭窄,导致心肌缺血。而介入后的损伤没有引起人们足够重视,西药治疗局限性高,中药具有多靶点整合干预的优势,在 PCI 围手术期使用广泛,发挥抗氧化应激,改善内皮功能,扩张血管,防止再次栓塞等作用,研究寻找可应用于抗氧化应激、改善 PCI 术后损伤的药物前景广阔。本研究总结了在 PCI 围手术期与氧化应激相关的酶及分子通路,归纳了中医药在抗氧化应激方面的研究进展,旨在为 PCI 及实验研究提供参考。

1 氧化应激在冠状动脉介入损伤中的作用

1.1 冠状动脉介入治疗的概况 心血管疾病是目前严重危害人类健康疾病之一,具有发病率高、致残率高、致死率高、复发率高以及并发症多的特点。目前临床上采用溶栓治疗或 PCI 减少心肌梗死面积和改善临床疗效。PCI 是应用特制的带气囊导管,经

外周动脉(股动脉或桡动脉)送到冠脉狭窄处,充盈气囊扩张狭窄的管腔,并放置支架,改善血流防止再狭窄。国家心血管疾病医疗质量控制中心发布最新冠心病介入治疗情况:2018 年,我国全年冠心病介入例数为 915 256 例,患者平均植入支架数为 1.46 个,与 2017 年相比,2018 年 PCI 病例数增长了 21.5%^[5]。可见接受 PCI 治疗患者人数众多,但由于各种因素的综合作用,支架植入处易形成血栓,导致冠状动脉管腔完全性或不完全性阻塞,患者的五年复发率为 15%~20%,死亡率高达 5%~45%^[6]。从最初 1997 年的经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA),到金属裸支架(BMS),药物洗脱支架(DES),直至生物可吸收支架(BRS),不断迭代的最新支架研发显著改善了 PCI 后晚期血栓和再狭窄,然而仍需相关药物的辅助治疗,改善患者症状,提高生存率。

1.2 氧化应激概述 氧化应激是指细胞或细胞器中氧化剂的水平和类型平均显著超过基态/静息/稳态水平,导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物,造成细胞或组织损伤的一种病理反应。氧化应激产生的主要物质基础就是活性氧(ROS),活性氧包括:①自由基活性氧:超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)和羟基自由基($\cdot OH$);②非自由基活性氧:过氧化氢(H_2O_2)和单线态氧(1O_2);③其他:一氧化氮(NO),金属氧复合物等^[7]。自由基活性氧和非自由基活性氧可以通过酶和非酶机制相互转化(取决于相关过程的 $\Delta\Psi$)。活性氧存在于许多疾病的发生发展过程中,其生成和清除间的平衡受到高度控制,且始终遵循着“过量有害”的原则^[8]。在正常情况下机体内 ROS 的产生和清除

处于动态平衡状态,可触发细胞保护信号通路,清除异常的细胞或线粒体,调节细胞周期。当多种内源性或外源性有害物质侵入机体时,平衡状态被打破,ROS 大量产生超过机体内抗氧化系统的清除能力,机体产生氧化应激,引起 DNA 的氧化损伤和蛋白质的表达异常,产生细胞毒效应并最终对机体造成不可逆的损伤。

1.3 氧化应激在 PCI 损伤中的作用机制 冠状动脉介入治疗的过程实际就是心肌缺血再灌注的过程,损伤发生在缺血和再灌注 2 个阶段,每个阶段都有多种因素可能造成冠状动脉和心肌组织的多重损害。缺血再灌注损伤机制见图 1。缺血期间,氧气和营养物质的缺失破坏了氧化磷酸化,导致线粒体膜的去极化和 ATP 的耗竭,ATP 的消耗还会造成 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶功能失常,从而导致细胞内 Na^{2+} 超载及随后的细胞浆中 Ca^{2+} 的超载,线粒体通透性转换孔开放,细胞内 pH 值降低^[9]。再灌期间,ROS 是造成损伤的主要原因,ROS 来源于再灌注时重新激活的电子传递链、内皮细胞中的黄嘌呤氧化酶以及中性粒细胞中的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶等。首先,ROS 爆发所产生的过氧化物可损害 DNA,导致脂质过氧化,影响细胞膜结构的完整,启动多种细胞内信号传导途径,引发炎症因子的释放,选择素和黏附因子的高表达,进而引起细胞损伤,最终导致细胞凋亡。其次,ROS 增多可损害内皮细胞结构和功能,肌动蛋白解偶联(F-actin),内皮细胞连接蛋白磷酸化且排列紊乱,血管通透性增高,红细胞和血浆蛋白外逸,组织水肿。最后,白细胞和血小板沿内皮细胞滚动黏附,形成斑块造成血管内狭窄,产生的不稳定斑块在缺血再灌时破裂,随血流运动可能会导致远端微血管栓塞,造成微循环障碍。总之,再灌注期 ROS 的激增可导致多种损害,如氧化应激,炎症, Ca^{2+} 超载,线粒体功能障碍,内质网功能障碍,白细胞募集,细胞凋亡,内皮损伤等发生,这些加重了心脏功能的障碍,最终引起心肌收缩功能障碍,心脏衰竭^[10-12]。

2 冠状动脉介入损伤相关的氧化应激分子机制

氧化应激在调节体内动态平衡和疾病发生发展等许多方面发挥重要作用,经研究证实氧化应激是心肌缺血再灌注的重要发病机制之一^[13],且与线粒体能量代谢紊乱、炎症反应等密切相关。氧化应激参与缺血性心脏病、糖尿病、高血压、神经退行性疾病、自身免疫性疾病、癌症、外伤性远隔脏器损伤以及肾小管上皮损伤等多种疾病过程。在细胞中,

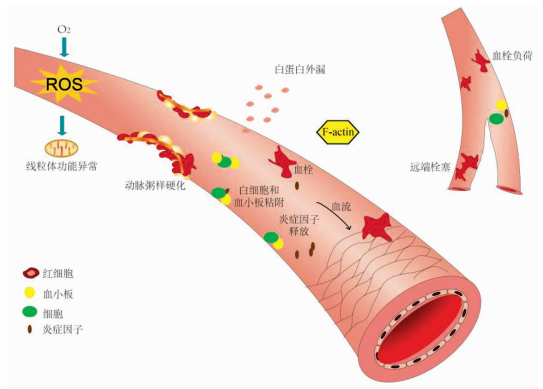


图 1 缺血再灌注损伤机制

Fig.1 Mechanism of ischemia injury

线粒体、内质网和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化态/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原态($\text{NAD}^+ / \text{NADH}$)的比率等都能影响活性氧(ROS)的产生和清除的平衡^[14]。线粒体是 ROS 生成和影响的主要场所之一^[15-16],线粒体中 ROS 的产生是由于在呼吸链电子传递过程中发生了电子渗漏并还原氧分子而形成的。受线粒体膜电位的影响,线粒体通透性转换孔道(MPTP),线粒体内膜阴离子通道(IMAC)的激活会引起线粒体内外氧化还原环境的改变,导致 ROS 的释放,较长时间的 MPTP 开放可能导致 ROS 爆发,线粒体损伤,细胞凋亡^[17]。

2.1 PCI 中 ROS 的主要产生位点

2.1.1 线粒体电子传递链复合物 复合物 I (Complex I) 别称 NADH 脱氢酶,其中黄素单核苷酸(FMN),铁硫中心 N_2 和辅酶(CoQ)是产生 ROS 的 3 个重要位点^[18]。在缺氧条件下,引起还原型辅酶/辅酶($\text{CoQH}_2 / \text{CoQ}$)比值的增加,导致复合物 I 的电子通量减慢和 $\text{N}_2 \text{Fe/S}$ 簇的还原形式的寿命增加,电子泄漏和 $\text{O}_2^{\cdot -}$ 的生成,产生氧化应激。普遍的观点认为复合体 I 缺陷是线粒体中 ROS 的主要来源,至少 40% 的线粒体疾病与复合体 I 亚单位的突变有关^[19]。复合物 I 缺陷与心肌病^[20]、白内障^[21],亚急性坏死性脑脊髓病^[22]、运动不耐受、乳酸中毒、卒中样发作^[23],多种神经退行性疾病^[24]等广泛的病理类型有关。线粒体呼吸链电子传递 ROS 的生成过程见图 2。

复合物 II (Complex II) 别称琥珀酸脱氢酶(SDH),是唯一一个即属于三羧酸循环又属于电子传递链的酶,将琥珀酸氧化为富马酸,为复合物 II 提供电子。但复合物 II 不是线粒体中活性氧产生的主要位点。其底物琥珀酸是免疫信号中的一种代谢物,在炎症过程中稳定缺氧诱导因子-1(HIF-1a)并

促进白细胞介素-1 β (IL-1 β)的产生^[25]。

复合物 III (Complex III) 别称 CoQH2-细胞色素 c 还原酶,是线粒体中 ROS 的主要来源,其中细胞色素 b^[26],和喹醇(Qo)^[27]是产生 ROS 的重要位点。复合物 III 通过 Q 循环机制进行电子传递,一方面,辅喹醇(QH₂)通过铁硫簇蛋白(ISP)传递电子给细胞色素 c,进一步将电子传递给细胞色素 IV;另一方面,QH₂ 通过 Qo 位点将电子传递给细胞色素 b,进而将电子传递回 Q 循环系统。当受到受到抗毒素 A 等抑制时,Qo 位向细胞色素 b 传递的电子增多,QH₂ 增多导致 ROS 增多。线粒体复合物 III 的损坏会降低线粒体呼吸链连接代谢,导致血管内皮细胞增殖减少,并损害血管生成^[28]。此外,T 细胞需要线粒体复合体 III 来维持免疫调节基因的表达和抑制功能^[29]。因此,复合物 III 在血管生成、免疫、炎症方面起着重要的作用。

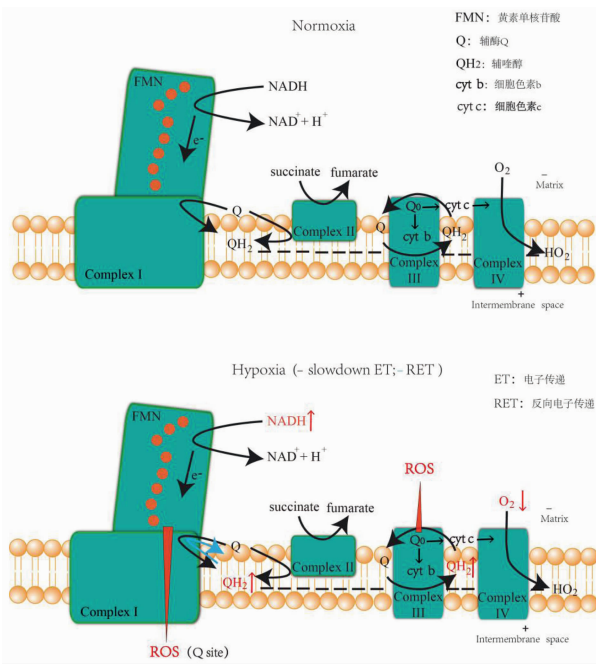


图 2 线粒体呼吸链电子传递 ROS 的生成
Fig. 2 Ros reproduction by electron transport in mitochondrial respiratory chain

2.1.2 NADPH 氧化酶 NADPH-氧化酶(NOX)存在于吞噬细胞和 B 淋巴细胞的质膜上,通过排出 ROS 参与吞噬细胞的活动。到目前为止,已鉴定出 NOX 的 7 种异构体,即 NOX1,NOX2,NOX3,NOX4,NOX5,DUOX1,DUOX2,其中 NOX4 是该家族中唯一具有线粒体定位的成员^[30]。NADPH 氧化酶的激活很复杂,其活性受蛋白激酶、磷脂酶、肌动蛋白、皮质肌动蛋白(皮动蛋白)、冠蛋白和脂质筏等的

调节。ZHANG 等^[31]研究发现,心肌缺血再灌注时,NOX2 基因表达显著上调,伴随活性氧水平升高,NOX4 基因表达虽然有增加趋势,但未达到显著水平,提示 NOX2 在介导心肌缺血再灌注氧化损伤中起主要作用。NADPH-氧化酶(尤其是 NOX4)在血管生成^[32]和动脉粥样硬化、糖尿病损伤^[33]及其他病理过程中的发挥重要作用。

2.1.3 单胺氧化酶 单胺氧化酶(MAO),主要位于线粒体膜外表面,结缔组织中也有存在^[34]。MAO 产生 H₂O₂ 的活性可能比线粒体内的位点都要高,是 ROS 的另一来源^[7]。其在大脑和周围神经组织中催化一些生物体产生的胺,氧化脱氨产生 H₂O₂^[35]。MAO 在脑^[36]、肾^[37]和心脏^[38]缺血再灌注过程产生 H₂O₂ 中发挥重要作用。

2.1.4 p66^{shc} p66^{shc} 是 Shc 蛋白家族的重要成员之一,能被蛋白激酶 C β (PKC β),Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p53 等激活,促进线粒体产生 ROS^[39]。Migliaccio 等^[40]在 1999 年首先报道了 p66^{shc} 可以调控寿命和氧化应激。p66 产生的 ROS 可调节胰岛素信号通路,T 细胞和 B 细胞信号通路,调节 NOX4 的表达和活性,并激活 NF- κ B,从而增强氧化应激和炎症反应。XIAO 等^[41]发现,通过表观遗传调控 p66^{shc} 介导的氧化应激途径可抑制 S-腺苷高半胱氨酸水解酶诱导的内皮功能障碍。

2.1.5 α -甘油磷酸脱氢酶 α -甘油磷酸脱氢酶位于线粒体内膜外表面。Mráček 等^[42]研究发现,其活性在肝、心和脑中相对较低,而在棕色脂肪组织中较高。 α -甘油磷酸脱氢酶可通过 Ca²⁺ 水平的升高激活 H₂O₂ 的产生,该机制在很大程度上独立于生物能状态,甚至可以在受损的、功能丧失的线粒体中进行^[43]。

2.1.6 电子转移黄素蛋白(ETF)和 ETF-辅酶 Q 氧化还原酶(ETF-Q₀) ETF 接受线粒体黄素蛋白脱氢酶的电子,然后传递至 ETF-Q₀ 中,进而传递给辅酶 Q,用 ATP 的生成^[44]。当受外界刺激时,ETF 和 ETF-Q₀ 中电子传递受损,导致辅酶 Q 的功能混乱,产生 ROS。ETF-Q₀ 缺陷是由 FAD-CoQ 界面周围的单点突变引起的,并导致一种被称为多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(MADD)的人类遗传疾病,这是以脂肪和蛋白质代谢受损为特征的,可引发全身虚弱、肝脏肿大、心力衰竭等^[45]。Reid 等^[46]研究发现,ETF-Q₀ 缺陷引起线粒体功能障碍和脂质过氧化物积累,并削弱了细胞的脂肪酸氧化能力。

2.1.7 一氧化氮合酶(NOS) NOS 是一种同工

酶,有神经元型一氧化氮合酶(nNOS),内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)3种亚型。一氧化氮(NO)是一种在心血管生理和病理中起关键作用的信号分子^[47]。酶或非酶来源的 $O_2^{\cdot-}$ 和NO相结合会产生过氧亚硝酸根($ONOO^-$), $ONOO^-$ 是一种与细胞损伤、心肌收缩力降低和充血性心力衰竭有关的氧化剂^[48]。NOS与神经性疾病、糖尿病、心血管疾病等多种病理过程有关。

2.2 PCI中关于ROS的主要分子通路 氧化应激可涉及多种信号通路的激活,包括Kelch样环氧氯丙胺相关蛋白1(Keap1)/核转录因子E2相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE),Nrf2/血红素加氧酶-1(HO-1),磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt),核转录因子- κ B(NF- κ B),JNK以及去乙酰化酶(SIRT)信号通路等,当ROS水平超过细胞清除能力时可导致氧化应激,并激活促炎途径,继而导致内皮功能障碍和心肌再灌注损伤的形成。

2.2.1 Nrf2信号通路 Keap1/Nrf2/ARE信号通路可以调节抗氧化基因的转录,维持细胞内稳态和毒素水平^[49-50],Nrf2的主要作用是调节细胞抵抗ROS。在正常条件下,Nrf2存在于细胞胞质中,与Keap1蛋白结合,并通过Keap1介导的泛素化和26S蛋白酶体介导的降解维持在低水平。当细胞受到氧化应激刺激时,Keap1中的SH-1基团构象改变及Nrf2磷酸化,导致两者解偶联,Nrf2释放入细胞核内,与Maf蛋白二聚化,并与ARE结合激活超氧化物歧化酶(SOD),过氧化氢酶(CAT)及II相解毒酶,清除ROS等有害物质。DENG等^[51]研究表明,Tsg101水平的升高可能通过激活p62/Keap1/Nrf2信号通路对心肌缺血再灌注(IR)损伤具有保护作用。Keap1/Nrf2/ARE信号通路参与慢性疾病中的抗氧化抗炎过程,如运动、糖尿病、心血管疾病、癌症、神经退行性疾病、中风、肝肾系统等方面^[52]。

HO-1是受Nrf2调控的一种II相解毒酶,Nrf2/HO-1通路参与抗氧化应激过程。HO-1易被多种氧化应激相关刺激诱导激活,与细胞色素P450结合,血红素正中位 α 碳链断裂,产生了胆绿素、一氧化碳和 Fe^{2+} ,在胆绿素还原酶的作用下胆绿素随后转化成胆红素,这3种产物都有抗氧化损伤的作用^[53]。同时,HO-1对于NADPH-氧化酶有调节作用,可以抑制NADPH-氧化酶衍生的氧化应激反应^[54]。Nrf2/HO-1通过发挥抗炎、抗氧化、减少线粒体损伤、调节钙离子内流、调控细胞凋亡、自噬等

作用^[55],抵抗氧化应激损伤。YE等^[56]研究表明,潘尼卡拉金通过激活Nrf2/HO-1信号通路降低阿霉素诱导的心脏毒性,从而保护H9c2心肌细胞。Nrf2/HO-1在急性呼吸窘迫综合征、心肌缺血再灌注损伤、阿尔茨海默症、内毒素血症、急性肾损伤、血液系统的氧化应激性疾病中发挥作用。许多中药单体如:羟基红花黄色素,丹参素,白藜芦醇都能通过Nrf2/HO-1改善心肌缺血再灌注损伤^[57]。

2.2.2 PI3K/Akt信号通路 PI3K/Akt信号通路参与细胞物质代谢、基因表达、葡萄糖转运、增殖和凋亡等多种细胞功能的调节,可直接被氧化应激激活,发挥抗氧化应激和改善细胞凋亡的作用。PI3K激活后磷酸化形成PIP3来激活Akt,Akt可以抑制细胞凋亡,促进细胞生长。Akt有许多底物、环路和分支,作用机制复杂,广泛参与多种人类疾病,包括癌症、糖尿病、心血管疾病、神经疾病、肠缺血再灌注过程^[58-59]等。ZHAO等^[60]研究发现,PI3K/Akt/糖原激酶3 β (GSK3 β)信号通路可能是芪蒯强心胶囊在体内和体外保护氧化应激后心肌细胞凋亡的一种新的靶向途径,芪蒯强心通过激活PI3K/Akt信号通路使GSK3 β 受体失活而下调drp1可以抑制线粒体裂变,上调B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的表达,下调Bax,细胞色素c,凋亡酶激活因子(Apaf-1),活化半胱氨酸蛋白酶(cleaved-Caspase)-9,cleaved-Caspase-3的表达,抑制氧化应激诱导的心肌细胞凋亡。Dawoud等^[61]研究发现,对氧磷酶2通过PI3K/Akt/GSK3 β 风险途径调节线粒体功能和氧化应激,从而保护急性心肌缺血再灌注损伤。此外,SHI等^[62]研究发现,肾素-血管紧张素系统抑制剂通过PI3K/Akt/mTOR途径减轻氧化应激诱导的人冠状动脉内皮细胞功能障碍。

2.2.3 NF- κ B信号通路 NF- κ B是一种广泛表达的转录因子,介导细胞从生长、炎症、宿主免疫、凋亡等过程,与氧化应激、炎症反应、免疫应答等过程密切相关^[63]。NF- κ B信号通路是由细胞因子、紫外线及ROS等细胞外的刺激引起的,细胞外信号因子与细胞膜上的受体结合,开启了一连串下游的反应。受体蛋白接受刺激后先活化I κ B激酶(IKK),IKK会激活I κ B亚基调节位点的丝氨酸磷酸化,使得I κ B亚基被泛素化修饰,进而被蛋白酶降解,从而释放NF- κ B二聚体,导致细胞损伤^[64]。NF- κ B参与肿瘤^[65]、神经系统疾病^[66]、衰老^[67]以及心血管疾病等过程。Park等^[68]研究发现,NF- κ B介导的炎症反应在血管内再狭窄的发生和发展中起关键作用,

NF- κ B 途径可以诱导激活物蛋白 1 (AP-1) 高表达进而导致神经节炎性反应,可能诱发血管痉挛。Nataliyu 等^[69]研究发现,NF- κ B 途径还可以激活白细胞介素-1(IL-1),IL-2,IL-8 等炎症细胞因子,可能导致血管内皮损伤和凋亡,并可能促进内皮细胞炎症反应。此外邱立强等^[70]还发现,NF- κ B 途径还可能诱导平滑肌细胞(VSMCs)迁移至内膜并过度增殖而导致的血管再狭窄。

2.2.4 JNK 信号通路 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)可分为 4 个亚族:ERK,p38,JNK 和 ERK5。JNK 是 MAPKs 中的一个亚类,在炎症与细胞凋亡等应激反应中起重要作用,参与多种病理生理过程如糖尿病、冠心病、缺血再灌注损伤、慢性炎症、神经退行性疾病等^[71-72]。ROS 激活 JNK 能诱导内源性和外源性凋亡信号通路。ROS 可以激活 ASK1,激活 JNK,引起 FoxO1 核转位,上调 FoxO1 的表达,调控细胞氧化应激。在 ROS 和 JNK 之间可能存在 1 个正反馈效应,ROS 可以促进 JNK 的活化,活化的 JNK 反过来刺激产生更多的 ROS。JNK/Sab/Src/Ros 信号通路可以抑制电子传递链,使线粒体 ROS 生成增加,引起细胞凋亡。ZHANG 等^[73]研究表明,缺氧/复氧导致 H₂C₂ 细胞线粒体中 JNK/Sab/Src/Ros 信号通路的激活,导致线粒体氧化应激。抑制线粒体上 Sab 蛋白介导的 p-JNK 的表达,降低了 Src 的去磷酸化程度,减少了线粒体中 ROS 的产生,减轻了线粒体中的氧化应激。此外,易登良等^[74]研究表明,巯氢化钠可能通过作用于 JNK/FoxO1/Bcl-2 通路抗氧化应激,抑制细胞凋亡,发挥糖尿病心肌病的心脏保护作用。

2.2.5 SIRT 家族信号通路 Sirtuins 家族由 7 种蛋白质(SIRT1~SIRT7)组成,在新陈代谢中起着重要调节作用,SIRT1 是 Sirtuins 家族中研究最多的成员^[75]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1(PGC-1 α)及其下游转录因子即核呼吸因子 1(NRF1)和线粒体转录因子 A(TFAM),他们是调节线粒体生物合成的关键因子。SIRT1 通过去乙酰化激活 PGC-1 α ,使其下游表达增加,改善线粒体功能,减少氧化应激和细胞凋亡^[76]。SIRT1 调节通路参与糖尿病肾病^[77]、溃疡性结肠炎^[78]、心血管疾病^[79]的发生发展过程,并起到保护作用。SIRT1 在人内皮细胞中高度表达,SIRT1 缺乏导致炎症、氧化应激、泡沫细胞形成增加,NO 产生受损和自噬,从而促进血管老化和动脉粥样硬化^[80]。SIRT3 具有去乙酰化、调节能量代谢、清除氧自由基、参与细胞

凋亡作用,与心脏肥厚、动脉粥样硬化、脑卒中等相关^[81]。Jamar 等^[82]研究发现,褪黑素通过 SIRT3-SOD2 依赖机制改善母体肥胖相关的氧化应激。此外,Hyeong 等^[83]研究发现,SIRT6 通过减少小鼠的氧化应激来保护肝脏免受酒精诱导的组织损伤。

2.2.6 其他分子通路 氧化应激是一个多分子、多通路的复杂过程,各通路之间不是相互独立,而是相互关联作用的,更深层的分子机制也有待于进一步的发现。除上面提到的分子通路外,还有许多通路在心血管氧化应激中起着重要的作用,如 mTOR 信号通路^[84-85],TXNIP/Redd1 信号通路^[86],S100A8/A9 信号通路^[87]等。

3 冠状动脉介入损伤的中医认识及防治

我国 2018 年冠心病介入人数已达到 91 万例,但是心血管疾病的死亡率不降反增,就是介入后的损伤缺少积极治疗。西医抗凝、抗脂等常规治疗的效果不能满足临床需求,而中医药多靶点整合干预具有优势,可以适时地提供帮助,中西医结合治疗越来越受到人们的关注。

目前,中医将 PCI 术后纳入“胸痹”“心痛”“真心痛”范畴,清代王清任《医林改错》云:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”。中医气血、阴阳、五脏三者互有关联,气为阳,血为阴,气血的生成与运行与五脏的功能密切相关。心为五脏六腑之大主,具有生血、行血的功能,可以“奉心化赤”生成血液,并推动着血液的运行。肝藏血并可将来多余血液转化为肾精,肝主疏泄,可通调血脉,升降气机。脾运化水谷精微产生诸气与津液,津液与营气入心化生为血液,脾主统血,使血液行于脉内。肺主一身之气,气能生血,气旺则生血功能亦强,可助心行血。肾藏精化生为元气,元气转化生诸气,精生髓,精髓能化生血液,藏于肝中,故有血之源头的于肾之说。五脏存在着“一损俱损”的关系,脏器的虚损会影响气血的生成与运行,造成气虚血瘀,从而造成机体虚损。

邓铁涛教授提出病机特点为“本虚为主,兼有邪实”,本虚以脏腑气血阴阳亏虚为主,标实以血瘀、痰阻、气滞、寒凝多见。常见气滞血瘀证、气虚血瘀证、痰瘀互阻证、寒凝心脉证、气阴两虚证、阳虚水泛证、心阳欲脱证等中医证候^[88-89]。他认为 PCI 有“破血”的作用,属于中医“祛邪”治法,使原本闭塞的经络得以开通,同时又兼具破血的作用,但手术会导致人体正气耗伤,不足运血,气血不能调和,继而成瘀^[89]。陈可冀教授通过临床试验观察发现活血

化痰中药对冠状动脉腔内扩张术后再狭窄的防治有明显作用^[90-91]。阮士怡教授提出“扶正法”，通过益肾健脾、补气活血以气旺血行畅达^[92]。此外，中医综合治疗对 PCI 术后护理康复方面同样具有重要作用，如给予情志调节、浴足、耳穴贴压、针灸按摩、食疗等^[93-94]。传统中医药治疗能够显著改善 PCI 前后冠心病患者的心肌缺血再灌注及心功能指标，帮助患者术后恢复，临床疗效显著。

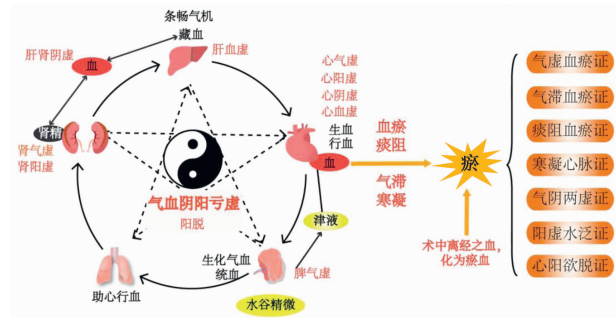


图 3 冠状动脉介入的中医认识
Fig. 3 TCM knowledge of coronary intervention

4 冠状动脉介损伤的中药防治进展

中医药是我国的宝库，中药研究是建国以来我国心血管药理学研究的主要课题之一，并取得一定成就。中医药治疗目前主要采用益气活血法、芳香温通法、祛瘀止痛法等。常见的治疗心血管疾病的中药复方有复方丹参滴丸、复方丹参片、冠心二号、通冠胶囊、芪苈强心胶囊、芪参益气滴丸、参芪四物汤、生脉散和通心络等。一些注射液也用于治疗心脑血管疾病，例如丹红注射液、参附注射液、注射用丹参多酚酸、血必净注射液、血塞通注射液和益气复脉注射液。此外，人参、丹参、黄芪、三七、川芎、红花等传统中药也具有良好的疗效。有研究报道，丹红注射液可改善不稳定型心绞痛患者临床症状，有效清除自由基，抑制氧化应激，抑制 PCI 围术期炎症反应，具有保护缺血心肌的作用^[95-96]。在 PCI 术后患者通过服用中药，可预防血管的再次栓塞，既减轻了患者的经济负担，又改善患者的症状，因而研制价廉效高的中药以改善 PCI 术后损伤很有意义。

4.1 单味药、有效成分

4.1.1 红花 红花为菊科植物红花 (*Carthamus tinctorius L.*) 的干燥管状花，含有大量的黄色素、总黄酮和挥发性物质，具有活血通经，散瘀止痛的功效。羟基红花黄色素 A (HSYA) 是从红花中提取到的水溶性黄色素，属单查尔酮苷类结构的化合物，具有活血、化瘀、通脉的功效。现代药理学实验证

明，红花具有广泛的药理活性，尤其是心脑血管方面的活性，可用于心绞痛、心肌梗死损伤、脑缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化、心肌细胞氧化损伤的治疗。

红花具有抗凝^[97]、抗心肌缺血^[98]、保护血管内皮细胞^[99]、抗氧化应激^[98]等药理作用，广泛应用于心血管疾病，在 PCI 术后通过合理使用红花注射液等中药制剂来活血化瘀，减小氧化应激损伤和血管阻塞等风险。ZHOU 等^[100]通过建立大鼠缺血再灌注模型和 H9c2 心肌细胞缺氧复氧模型，发现 HSYA 通过抑制 JAK2 (由 AG490)/STAT1 (由 S1491) 信号通路和减少 cTnI, MDA, IL-6 和 LDH 的释放来增强抗氧化能力作用，减轻心肌损伤，此外，HSYA 还可以抑制细胞 Caspase-3 活性和降低 Fas, FasL 和 Bax 的表达水平，抑制细胞凋亡，抗心肌缺血，起到心脏保护作用。HU 等^[101]研究发现 HSYA 可增强 HO-1 的表达，Akt 的磷酸化及 Nrf2 的易位，通过 Akt/Nrf2/HO-1 信号通路增强抗氧化能力及抗细胞凋亡作用起到对心脏的保护作用。由此可见，红花可通过 JAK2/STAT1, HO-1 等信号通路发挥抗氧化应激作用，减少细胞凋亡，来抵抗心肌缺血，参与心脏保护作用。

4.1.2 丹参 丹参为唇形科植物丹参 (*Salvia miltiorrhiza Bge.*) 的干燥根及根茎，具有活血通络、祛瘀止痛、凉血消痈的功效，主要化学成分为丹参酮、丹参酚酸类及挥发油。中医有“一味丹参，功同四物”之说，现代药理学实验也证明，丹参具有广泛的药理活性，临床上常用于治疗冠心病及缺血性脑血管疾病，如心绞痛、动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、脑缺血再灌注损伤、微循环障碍等。

丹参具有保护血管内皮细胞^[102]、抗心肌纤维化^[86]、抗心律失常、抗氧化应激^[103]、改善血管微循环^[104]等药理作用，复方丹参滴丸和注射用丹参多酚酸等许多丹参制剂在心血管疾病方面具有广泛应用，是活血化瘀药的典型代表，改善了 PCI 围术期患者的不适症状。丹参主要化学成分为脂溶性的二萜醌类化合物和水溶性的酚酸类成分，丹参酮 II A 是丹参中的脂溶性成分，通过激活 PI3K/Akt-eNOS 通路，磷酸化 Akt 和 eNOS 水平升高和调节 MPTP 的开放保护心肌免受缺血再灌注损伤^[105]。丹酚酸 A 是丹参中的水溶性成分，可减小心肌梗死面积，降低血清 cTnT 和 CK-MB 水平，抑制二磷酸腺苷诱导的血小板聚集，降低 IL-1 β 和 TNF- α 活性，减少缺血心肌细胞肿胀和炎性细胞浸润，增加 NO 水平，对大鼠心肌缺血再灌注损伤具有保护作用^[106]。由此可见，

丹参可保护心肌免受缺血再灌注损伤。

4.2 中药复方防治进展及机制 芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香 4 味中药材组成,具有益气养血、活血化瘀、行气止痛的功效,是 2003 年国家食品药品监督管理局批准的治疗心功能不全的复方中药,能够明显改善冠心病 PCI 术后心绞痛(气虚血瘀证)。芪参益气滴丸的主要活性成分有黄芪甲苷、丹参素、三七皂苷 R₁ 和降香油。

芪参益气滴丸可以抑制心肌缺血期间的心肌能量代谢异常,减轻心肌纤维的损伤。WEI 等^[107]对 QSYQ 在缺血再灌注损伤的药效,从体内和体外两个方面进行了系统的研究,评估了其 3 种活性成分 AsIV, DLA 和 R1 在保护 IR 引起的心肌纤维化中的生物活性,并发现芪参益气滴丸的 3 种主要成分表现出不同的效果,体现了中医“君臣佐使,配伍用药”的理念。此外,还进一步证实单核细胞 C5aR 和 TGF- β_1 /Smads 信号通路参与芪参益气滴丸对心肌纤维化的治疗。芪参益气滴丸能明显减少 RP S19 二聚体的释放,减少巨噬细胞的极化,减少 TGF- β_1 , TGF- β RII, Smad3, P Smad3, MMP2/9, 组织蛋白酶 B 和肌成纤维细胞数量的表达。抑制了 TGF- β_1 诱导的 P-Smad3 从细胞质到细胞核的易位,而 Smad7 siRNA 转染则消除了芪参益气滴丸对成纤维细胞胶原生成能力的影响。在后续的研究中,进一步发现芪参益气滴丸对心肌 I/R 损伤的能量代谢异常具有较强的修复作用,DLA 恢复线粒体复合物 I 亚基 NDUFA10 的低表达,这不仅改善了能量代谢,而且还抑制了过氧化物的产生和心肌细胞的凋亡^[108]。此外,这些成分通过作用于 TLR4 和 NF- κ B 减少促炎细胞因子的产生和炎症细胞的浸润,来抑制 I/R 引起的炎症以及恢复能量代谢紊乱和减轻氧化应激。因此,芪参益气滴丸能够减轻微循环功能障碍、心肌损伤和心脏纤维化的损害,显示出多靶点药物在对抗复杂疾病方面的优势,可通过进一步的临床试验来检验芪参益气滴丸对 PCI 患者的有效性和安全性。

5 讨论和展望

冠状动脉介入术是目前治疗冠心病冠状动脉狭窄及闭塞的最有效的策略,我国 2018 年接受手术治疗的人数已达 91 万,且仍有上升趋势,但手术并没有降低心血管疾病的死亡率,仍呈递增趋势。氧化应激在冠状动脉介入术中发挥着重要作用,ROS 的爆发可引发能量传递异常和离子稳态失衡,损害内皮细胞结构和功能,血管通透性增高,红细胞

和血浆蛋白外逸,白细胞和血小板沿内皮细胞滚动黏附,形成斑块造成血管内狭窄。线粒体作为 ROS 产生代谢的主要场所之一,存在许多酶调控着 ROS 的生成,通过激活 Keap1/Nrf2/ARE, Nrf2/HO-1, PI3K/Akt, NF- κ B, JNK, SIRT1 等信号通路,参与心血管疾病、神经退行性疾病等许多病理过程。

中西医对于冠状动脉介入损伤存在着不同的认识,其理论存在着极大的差异,但两者都认同 PCI 再通血管且应注意活血化瘀,因此存在着某些联系。从中医角度出发,认识并寻找冠状动脉介入损伤的治疗方法并结合现代医学的分子研究,以抗氧化应激中药为“桥梁”建立中西医之间的关联,为中医药的抗氧化原理提供现代医学佐证。中药具有多靶点整合干预的特色和优势,可同时干预 PCI 术后的多个病理环节,起到整体调节的作用,对防治 PCI 术后问题有较大探索空间,并已成为研究热点。中医药是我国珍贵的宝库,里面许多的中医认识和治病原则都值得借鉴思考,通过借助中医疗法,开展中药实验寻找探究有效成分,为减轻 PCI 后不良症状和提高患者生活质量提供思路方法。

[参考文献]

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2016》概要[J]. 中国循环杂志,2017,32(6):521-530.
- [2] 张新红,李巍,孟四平,等.中青年急性心肌梗死临床发病特点及预防[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(6):578-579.
- [3] 武金娥,霍建华,蒋永荣,等.老年冠心病患者 PCI 术后不良心脑血管事件的随访研究[J]. 西安交通大学学报:医学版,2019,40(4):579-582.
- [4] Lavall M C, Bonfanti G, Ceolin R B, et al. Oxidative profile of patients with ST segment elevation myocardial infarction[J]. Clin Lab,2016,62(5):971.
- [5] 邱烨,帅筠.2018 年中国大陆地区冠心病介入治疗数据发布--江西频道--人民网[Z]. 2019.
- [6] Gori T, Polimeni A, Indolfi C, et al. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice [J]. Nat Rev Cardiol,2019,16(4):243-256.
- [7] Zorov D B, Juhaszova M, Sollott S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. Physiol Rev,2014,94(3):909-950.
- [8] Zorov D B, Juhaszova M, Sollott S J. Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA),2006,1757(5/6):509-517.
- [9] 卜军,王奇雯,叶豪,等.心肌梗死后冠状动脉微循环

- 障碍机制与干预[J]. 内科理论与实践, 2017, 12(1): 15-20.
- [10] 徐盟. 心肌缺血再灌注损伤的主要机制与相关药物治疗的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(8): 1052-1056.
- [11] 李全生, 张东伟, 贾连群, 等. 中医药对缺血再灌注损伤心肌保护作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(5): 142-145.
- [12] 金娟婷, 韩向东. 心肌缺血再灌注损伤的发生机制及中医药防治进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(3): 141-145.
- [13] 白玉婷, 周白丽. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(2): 192-194.
- [14] Wojtovich A P, Berry B J, Galkin A. Redox signaling through compartmentalization of reactive oxygen species; implications for health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(9): 591-593.
- [15] Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs [J]. *Physiol Rev*, 1979, 59(3): 527-605.
- [16] Aon M A, Stanley B A, Sivakumaran V, et al. Glutathione/thioredoxin systems modulate mitochondrial H₂O₂ emission: an experimental-computational study [J]. *J Gene Physiol*, 2012, 139(6): 479-491.
- [17] Zorov D B, Filburn C R, Klotz L O, et al. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1001-1014.
- [18] 吕宝北, 赵鹏翔, 张鑫, 等. 线粒体呼吸链复合物 I 结构和功能的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(2): 356-359, 380.
- [19] Smeitink J, Lambert V D H, Dimauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation[J]. *Nat Rev Genet*, 2001, 2(5): 342-352.
- [20] Kuksal N, Qi D G D. Partial loss of complex I due to NDUF54 deficiency augments myocardial reperfusion damage by increasing mitochondrial superoxide/hydrogen peroxide production[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(1): 214-220.
- [21] Lax N Z, Gnanapavan S, Dowson S J, et al. Early-onset cataracts, spastic paraparesis, and ataxia caused by a novel mitochondrial tRNAGlu (MT-TE) gene mutation causing severe complex I deficiency: a clinical, molecular, and neuropathologic study [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72(2): 164-175.
- [22] Piekutowska-Abramczuk D, Assouline Z, Mataković L, et al. NDUF8 mutations cause mitochondrial complex I deficiency in individuals with leigh-like encephalomyopathy [J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(3): 460-467.
- [23] Guillaume G, Rayane B, Samuel F, et al. The accumulation of assembly intermediates of the mitochondrial complex I matrix arm is reduced by limiting glucose uptake in a neuronal-like model of melas syndrome [J]. *BBA-Molecular Basis of Disease*, 2018, 1864(5): 1596-1608.
- [24] Franco Z, Paola T, Adolfo A. Dopamine-derived dopaminochrome promotes H₂O₂ release at mitochondrial complex I: stimulation by rotenone, control by Ca²⁺, and relevance to Parkinson disease [J]. *J Biol Chem*, 2005(280): 15587-15594.
- [25] Tannahill G M, Curtis A M, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-242.
- [26] Borek A, Ekiert R, Osyczka A, et al. Molecular effects of mitochondrial mutations in cytochrome b of complex III and their impact on the levels of free radical production [J]. *Postepy Biochemii*, 2016, 62(2): 162-172.
- [27] Lanciano P, Khalfaoui-Hassani B, Selamoglu N, et al. Molecular mechanisms of superoxide production by complex III: a bacterial versus human mitochondrial comparative case study [J]. *BBA-Bioenergetics*, 2013, 1827(11/12): 1332-1339.
- [28] Guzy R D, Hoyos B, Robin E, et al. Mitochondrial complex III is required for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing [J]. *Cell Metabolism*, 2005, 1(6): 401-408.
- [29] Weinberg S E, Singer B D, Steinert E M, et al. Mitochondrial complex III is essential for suppressive function of regulatory T cells [J]. *Nature*, 2019, 565(7740): 495-499.
- [30] 冷丽丽, 唐圣松. NADPH 氧化酶 NOX 家族的组织分布及生理功能 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2008, 28(1): 19-23.
- [31] ZHANG Y, HE L, LIU B, et al. A novel pathway of NADPH oxidase/vascular peroxidase 1 in mediating oxidative injury following ischemia-reperfusion [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(3): 266.
- [32] ZHANG M, Brewer A C, Katrin S. NADPH oxidase-4 mediates protection against chronic load-induced stress in mouse hearts by enhancing angiogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(42): 18121-18126.
- [33] Maalouf R M, Eid A A, Gorin Y C, et al. Nox4-derived reactive oxygen species mediate cardiomyocyte

- injury in early type 1 diabetes [J]. *Am J Physiol-Cell Physiol*, 2012, 302(3): C597-C604.
- [34] 曾广冰. 单胺氧化酶的研究进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2010, 19(12): 18.
- [35] Shih J C. Molecular basis of human MAO A and B [J]. *Neuropsychopharmacol*, 1991, 4(1): 1-7.
- [36] Simonson S G, ZHANG J, Canada J A T, et al. Hydrogen peroxide production by monoamine oxidase during ischemia-reperfusion in the rat brain [J]. *J Cerebr Blood F Met*, 1993, 13(1): 125.
- [37] Kunduzova O R, Bianchi P, Parini A, et al. Hydrogen peroxide production by monoamine oxidase during ischemia/reperfusion [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 448(2): 225-230.
- [38] Kaludercic N, Carpi A, Menabò R, et al. Monoamine oxidases (MAO) in the pathogenesis of heart failure and ischemia/reperfusion injury [J]. *BBA-Mol Cell Res*, 2011, 1813(7): 1323-1332.
- [39] 顾闻, 陈川. 氧化应激下的 p66Shc 调控作用 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30(9): 870-873.
- [40] Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, et al. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals [J]. *Nature*, 1999(6759): 309-313.
- [41] XIAO Y J, XIA J X, CHENG J C, et al. Inhibition of s-adenosylhomocysteine hydrolase induces endothelial dysfunction via epigenetic regulation of p66shc-mediated oxidative stress pathway [J]. *Circulation*, 2019, 139(19): 2260-2277.
- [42] Mráček T, Alena P, Vrbacky M, et al. High efficiency of ROS production by glycerophosphate dehydrogenase in mammalian mitochondria [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 481(1): 30-36.
- [43] Tretter L, Adam-Vizi V. High Ca^{2+} load promotes hydrogen peroxide generation via activation of α -glycerophosphate dehydrogenase in brain mitochondria [J]. *Free Radical Biol Med*, 2012, 53(11): 2119-2130.
- [44] 朱敏. 江西地区核黄素反应性脂质沉积性肌病的临床和电子转移黄素蛋白脱氢酶基因突变特点 [D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
- [45] Singla M, Guzman G, Griffin A J, et al. Cardiomyopathy in multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency [J]. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29(2): 446-451.
- [46] Reid B N, Ables G P, Otlivanchik O A, et al. Hepatic overexpression of hormone-sensitive lipase and adipose triglyceride lipase promotes fatty acid oxidation, stimulates direct release of free fatty acids, and ameliorates steatosis [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(19): 13087-13099.
- [47] Jang J H, CHUN J N, Godo S, et al. ROS and endothelial nitric oxide synthase (eNOS)-dependent trafficking of angiotensin II type 2 receptor begets neuronal NOS in cardiac myocytes [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(3): 21.
- [48] Ramachandran J, Peluffo R D. Threshold levels of extracellular L-arginine that trigger NOS-mediated ROS/RNS production in cardiac ventricular myocytes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017(312): C144-C154.
- [49] Jaramillo M C, ZHANG D D. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer [J]. *Gene Dev*, 2013, 27(20): 2179-2191.
- [50] LI W, ZHENG S, Higgins M, et al. New monocyclic, bicyclic, and tricyclic ethynylcyanodienones as activators of the Keap1/Nrf2/ARE pathway and inhibitors of inducible nitric oxide synthase [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(11): 4738-4748.
- [51] DENG S, WANG X H, Kobina E, et al. Tsg101 Regulates the P62-Keap1-Nrf2 axis in cardiomyocytes to Pprotect against cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2017, 136: A19367.
- [52] TU W, WANG H, LI S, et al. The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(3): 637-651.
- [53] 朱子夫, 马莉. HO-1 抗氧化损伤的研究进展 [J]. *医学综述*, 2010, 16(15): 2266-2270.
- [54] LIU X, CHEN K, ZHU L, et al. Soyasaponin Ab protects against oxidative stress in HepG2 cells via Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathways [J]. *J Funct Foods*, 2018, 45: 110-117.
- [55] 王甜甜, 陈淳媛, 杨雷, 等. Nrf2/HO-1 信号轴在氧化应激性疾病中的机制 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2019, 44(1): 74-80.
- [56] YE M, ZHANG L, YAN Y, et al. Punicalagin protects H9c2 cardiomyocytes from doxorubicin-induced toxicity through activation of Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Bioscience Rep*, 2019, doi:10.1042/BSR20190229.
- [57] 周鹏思, 王玉敏. Nrf2/HO-1 通路与心肌缺血再灌注损伤 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(16): 4083-4086.
- [58] 邱静, 谭子虎, 杨琼, 等. 加减薯蓣丸通过 Akt/GSK3 β /Nrf2 通路改善 APP/PS1 小鼠神经元凋亡 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(21): 38-44.
- [59] ZHENG S, YU R, ZHONG J, et al. Rhein from rheum rhabarbarum inhibits hydrogen-peroxide-induced oxidative stress in intestinal epithelial cells partly through PI3K/Akt-mediated Nrf2/HO-1 pathways [J]. *J*

- Agr Food Chem, 2019, 67(9):2519-2529.
- [60] ZHAO Q F, CHANG L P, LI H R, et al. Qiliqiangxin attenuates oxidative stress-induced mitochondrion-dependent apoptosis in cardiomyocytes via PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathway [J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42:1310-1321.
- [61] Dawoud S, Jingyuan L, Asokan D, et al. Paraoxonase 2 protects against acute myocardial ischemia-reperfusion injury by modulating mitochondrial function and oxidative stress via the PI3K/Akt/GSK-3 β RISK pathway [J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 129:154-164.
- [62] SHI X, GUAN Y, JIANG S, et al. Renin-angiotensin system inhibitor attenuates oxidative stress induced human coronary artery endothelial cell dysfunction via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Arch Med Sci, 2019, 15(1):152-164.
- [63] Capece D, Verzella D, Di Francesco B, et al. NF- κ B and mitochondria cross paths in cancer: mitochondrial metabolism and beyond [J]. Semin Cell Dev Biol, 2019, doi:10.1016/j.semcdb.2019.05.021.
- [64] Morgan M J, LIU Z. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling [J]. Cell Res, 2011, 21(1):103-115.
- [65] Kaltschmidt C, Banz-Jansen C, Benhidjeb T, et al. A role for NF- κ B in organ specific cancer and cancer stem cells [J]. Cancers, 2019, 11(5):655.
- [66] Tanenhaus A K, ZHANG J, Yin J C. *In vivo* circadian oscillation of dCREB2 and NF- κ B activity in the drosophila nervous system [J]. PLoS One, 2012, 7(7):e45130.
- [67] Kanigur S G, Soydas T, Yenmis G. NF- κ B as the mediator of metformin's effect on ageing and ageing-related diseases [J]. Clin Exp Pharmacol P, 2019, 46(5):413-422.
- [68] Park B, Yim J, Lee H, et al. Ramalin inhibits VCAM-1 expression and adhesion of monocyte to vascular smooth muscle cells through MAPK and PADI4-dependent NF- κ B and AP-1 pathways [J]. Biosci Biotech Bioch, 2015, 79(4):539-552.
- [69] Nataliya C, Yurii B, Yeugen P, et al. Quercetin reduces the transcriptional activity of NF- κ B in stable coronary artery disease [J]. Indian Heart J, 2018, 70(5):593-597.
- [70] 邱立强, 夏豪, 江洪, 等. 斑蝥素阻断核转录因子 κ B 信号通路抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(5):503-510.
- [71] 刘乐江, 唐松松. ROS 介导 JNK 信号通路的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(7):1378-1380.
- [72] 黎增辉, 廖爱军. JNK 信号通路 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(3):273-276.
- [73] ZHANG Y, CHEN G, ZHONG S, et al. N-n-butyl haloperidol iodide ameliorates cardiomyocytes hypoxia/reoxygenation injury by extracellular calcium-dependent and-independent mechanisms [J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013(12):912310.
- [74] 易登良, 曾奇虎, 刘星, 等. 硫氢化钠对糖尿病心脏病大鼠心脏保护作用及对 JNK/FoxO1/Bcl-2 信号通路的影响 [J]. 天津医药, 2019, 47(6):619-623, 674.
- [75] Thirupathi A, de Souza C T. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise [J]. J Physiol Biochem, 2017, 73(4):487-494.
- [76] Khader A, YANG W, Kuncewitch M, et al. Sirtuin 1 activation stimulates mitochondrial biogenesis and attenuates renal injury after ischemia-reperfusion [J]. Transplantation, 2014, 98(2):148-156.
- [77] 王晶, 刘阳. SIRT1 在糖尿病肾病防治中的研究进展 [J]. 中西医结合研究, 2019, 11(2):101-103.
- [78] 马升高, 孙倩, 郭保华. 溃疡性结肠炎大鼠肺组织中 Sirt1 的表达及其与氧化应激和炎症反应的影响 [J]. 解剖学研究, 2018, 40(6):489-493.
- [79] 任昌振, 刘科卫. 沉默信息调节因子 T1 及其在心血管疾病中保护作用的研究进展 [J]. 实用医药杂志, 2018, 35(11):1044-1047, 1051.
- [80] Božena S, Mazidi M, Penson P, et al. The sirtuin family members SIRT1, SIRT3 and SIRT6: their role in vascular biology and atherogenesis [J]. Atherosclerosis, 2017, 265:275-282.
- [81] 韩亚军, 刘军, 王晓明, 等. SIRT3 特性与心、脑血管疾病关系研究进展 [J]. 实用老年医学, 2019, 33(4):405-409.
- [82] Jamar N H, Paraskevi K, Grant C M. The non-stop decay mRNA surveillance pathway is required for oxidative stress tolerance [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(11):6881-6893.
- [83] Hyeong G K, HUANG M H, XIN Y, et al. The epigenetic regulator SIRT6 protects the liver from alcohol-induced tissue injury by reducing oxidative stress in mice [J]. J Hepatol, 2019, doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.019.
- [84] ZHAO D, YANG J, YANG L. Insights for oxidative stress and mTOR signaling in myocardial ischemia/reperfusion injury under diabetes [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017:1-12.
- [85] SHI B, MA M, ZHENG Y, et al. mTOR and Beclin1: two key autophagy-related molecules and their roles in

- myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12562-12568.
- [86] XIA Y, LIU Y, XIA T, et al. Activation of volume-sensitive Cl-channel mediates autophagy-related cell death in myocardial ischaemia/reperfusion injury [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39345-39362.
- [87] LI Y L, CHEN B Y, YANG X Y, et al. S100a8/a9 signaling causes mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte death in response to ischemic/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2019, 140(9): 751-764.
- [88] 王显, 秦竹, 赵志付. 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后胸痛中医诊疗专家共识 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(13): 1167-1170.
- [89] 张敏州, 王磊, 邓铁涛对冠心病介入术后患者的辨证论治 [J]. *中医杂志*, 2006, 47(7): 486-487.
- [90] 鹿小燕, 徐浩, 史大卓, 等. 芍药胶囊对兔实验性血管再狭窄血管胶原酶基因表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(1): 58-63.
- [91] 郝瑞席, 陈可冀, 史大卓, 等. 介入术后冠心病中医证候诊断标准的评价 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(8): 1036-1041.
- [92] 高宇, 张军平, 阮士怡. 阮士怡教授治疗冠心病临证经验 [J]. *天津中医药*, 2011, 28(1): 5-6.
- [93] 党忠珍. 中医综合治疗在冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后患者康复中的作用 [J]. *中国民间疗法*, 2019, 27(6): 23-25.
- [94] 刘磊. 中医综合疗法对经皮冠状动脉介入术后冠心病患者心功能及心肌缺血再灌注的影响 [J]. *河南中医*, 2018, 38(10): 1511-1514.
- [95] 周维伟, 周迎, 张华巍. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期的疗效 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(3): 336-338.
- [96] 崔英华, 王林. 丹红注射液对急诊经皮冠状动脉介入治疗后急性心肌梗死患者氧化应激和炎症反应的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(3): 215-218.
- [97] WANG K, LI S, ZHAO Y, et al. *In vitro* anticoagulant activity and active components of safflower injection [J]. *Molecules*, 2018, 23(1): 170.
- [98] LU Q Y, MA J Q, DUAN Y Y, et al. Carthamin yellow protects the heart against ischemia/reperfusion injury with reduced reactive oxygen species release and inflammatory response. [J]. *J Cardiovasc Pharm*, 2019, 74(3): 228-234.
- [99] YE F, WANG J, MENG W, et al. Proteomic investigation of effects of hydroxysafflor yellow A in oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial injury [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17981.
- [100] ZHOU D, DIGN T, NI B, et al. Hydroxysafflor yellow A mitigated myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting the activation of the JAK2/STAT1 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(2): 405-416.
- [101] HU T, WEI G, XI M, et al. Synergistic cardioprotective effects of Danshensu and hydroxysafflor yellow A against myocardial ischemia-reperfusion injury are mediated through the Akt/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 83-94.
- [102] FANG J, CHEN Q, HE B, et al. Tanshinone II A attenuates TNF- α induced PTX3 expression and monocyte adhesion to endothelial cells through the p38/NF- κ B pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 121: 622-630.
- [103] HAN D, WU X, LIU L, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate protects ARPE-19 cells against oxidative stress by inhibiting autophagy and apoptosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15137.
- [104] CUI Z, LIU J, WEI W. The effects of tanshinone II A on hypoxia/reoxygenation-induced myocardial microvascular endothelial cell apoptosis in rats via the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 1116-1126.
- [105] YUAN X, JING S, WU L, et al. Pharmacological postconditioning with tanshinone II A attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by activating the phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(3): 973-977.
- [106] YUAN X L, XIANG Y X, ZHU N, et al. Salvianolic acid A protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing platelet activation and inflammation [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 961-966.
- [107] WEI X H, LIU Y Y, LI Q, et al. Treatment with cardiogenic pills[®] after ischemia-reperfusion ameliorates myocardial fibrosis in rats [J]. *Microcirculation*, 2013, 20(1): 17-29.
- [108] HAN J Y, LI Q, MA Z Z, et al. Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion [J]. *Pharmacol Therapeut*, 2017, 177: 146.

[责任编辑 孙丛丛]