DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.1458
文章编号 1671-8852(2026)10-1295-07

苦参酮对心脏缺血再灌注诱导心肌重构的影响和机制

张欣茹[1] 姜众会[2] 高铸烨[2] 唐其柱[1]
[1]武汉大学人民医院心血管内科/代谢与相关慢病湖北省重点实验室 湖北 武汉 430060；
[2]中国中医科学院西苑医院 北京 100091

摘要 目的：探讨苦参酮（KAR）对心脏缺血再灌注损伤（MIRI）诱导心肌重构的作用及分子机制。方法：构建小鼠心脏缺血再灌注模型，将小鼠随机分为4组，即假手术＋工作液给药组（Sham＋Veh）、Sham＋苦参酮给药组（Sham＋KAR）、缺血再灌注＋工作液给药组（I/R＋Veh）、I/R＋苦参酮给药组（I/R＋KAR）。假手术或I/R手术后7 d为造模终点，取小鼠心脏和血清进行病理和生化分析。测量心脏大体和心功能指标；试剂盒检测心肌损伤标志物水平；HE染色、WGA染色观察心肌细胞形态学变化；PSR染色检测心肌纤维化水平；TUNEL染色评估心肌细胞凋亡；Western Blot检测心肌氧化应激相关蛋白的表达水平。结果：KAR显著改善小鼠MIRI后的心功能和梗死范围（$P<0.05$）；缓解MIRI小鼠心脏结构紊乱，减轻心脏重构（$P<0.05$）；降低MIRI小鼠的心脏氧化应激水平和凋亡（$P<0.05$）。机制上，KAR通过上调Nrf2蛋白水平，促进下游抗氧化基因SOD2、HO-1的表达。结论：苦参酮通过调控Nrf2/HO-1通路，改善心肌缺血再灌注后的心肌重构和氧化应激损伤。

关键词 苦参酮；心肌缺血再灌注损伤；Nrf2/HO-1；心脏重构
中图分类号 R54 **文献标志码** A

Effects and mechanisms of kurarinone on myocardial remodeling induced by cardiac ischemia-reperfusion

ZHANG Xinru[1], JIANG Zhonghui[2], GAO Zhuye[2], TANG Qizhu[1]
[1]*Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University & Hubei Key Laboratory of Metabolic and Related Chronic Diseases, Wuhan 430060, Hubei, China;*
[2]*Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China*

Abstract

Objective: To explore the effect and molecular mechanism of kurarinone (KAR) on myocardial remodeling induced by myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI). **Methods:** Mouse models of myocardial ischemia-reperfusion (I/R) were constructed, and the mice were randomly divided into four groups: sham operation + vehicle group (Sham+Veh), sham operation + KAR group (Sham+KAR), I/R + vehicle group (I/R+Veh), and I/R + KAR group (I/R+KAR). The endpoint was set at 7 days after sham or I/R operation, and mouse hearts and serum were collected for pathological and biochemical analysis. Gross cardiac morphology and cardiac function were assessed. Commercial assay kits were used to detect serum levels of myocardial injury markers. HE staining and wheat germ agglutinin (WGA) staining were used to observe cardiomyocyte morphological changes. Picro sirius red (PSR) staining was used to evaluate the degree of myocardial fibrosis. TUNEL staining was used

课题来源：国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目（编号：U22A20269）；国家重点研发计划资助项目（编号：2018YFC1311300）。
作者简介：张欣茹，女，2001—，医学硕士生，主要从事心血管疾病的研究，E-mail:zhangxinru@whu.edu.cn。
通信作者：高铸烨，E-mail:zhuyegao@126.com；唐其柱，E-mail:qztang@whu.edu.cn。

to assess cardiomyocyte apoptosis. Western blot was used to detect the expression of myocardial oxidative stress-related proteins. **Results:** KAR significantly improved cardiac function and reduced infarct size in mice after MIRI ($P<0.05$), alleviated myocardial structural damage and attenuated cardiac remodeling ($P<0.05$), and decreased oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis ($P<0.05$). Mechanistically, KAR promoted the expression of downstream antioxidant genes SOD2 and HO-1 by upregulating Nrf2 protein expression. **Conclusion:** Kurarinone ameliorates myocardial remodeling and oxidative stress injury after myocardial ischemia-reperfusion by regulating the Nrf2/HO-1 pathway.

Key Words Kurarinone; Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury; Nrf2/HO-1; Cardiac Remodeling

心脏缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury,MIRI)是指冠状动脉血流中断后,通过溶栓或经皮冠状动脉介入治疗恢复冠状动脉血液供应时,血流的恢复反而加剧心肌细胞功能障碍和损伤的病理现象[1]。缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury,IRI)是心脏重构及心力衰竭进展的重要病理基础,过程涉及活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生、炎症反应、心肌重构、细胞损伤、细胞外基质(extracellular matrix,ECM)沉积等多种复杂机制[2-4]。目前,临床上尚缺乏能够特异性逆转MIRI后病理改变的药物,因此开发针对MIRI后心肌重构的有效药物愈发迫切,这将为降低后续心力衰竭的发生率和相关死亡率提供关键干预手段。

苦参酮(kurarinone,KAR)是从豆科植物苦参的根中提取的一种天然黄酮类化合物,是苦参的主要活性成分之一,现代药理学研究表明苦参酮具有抗炎[5]、抗肿瘤[6]、抗病毒[7]及抗氧化[8]等多种药理作用,具有重大的应用前景。已有诸多研究[9-10]证实苦参酮对心脏具有保护作用,但具体机制尚未明确。基于此,本研究在MIRI小鼠模型基础上,探讨KAR对MIRI诱导心脏重构的改善作用及其机制,为心血管疾病的临床用药带来新的选择与思考。

1 材料与方法

1.1 试剂与材料 KAR购于上海融禾医药科技发展有限公司,用工作液配置成浓度为3 mg·mL^{-1}的澄清溶液(工作液:1%DMSO+5%Tween-80+94%生理盐水;现配现用,避光保存);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)、BCL2关联X蛋白(BCL2-associated X protein,BAX)、半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶3(cysteine-dependent aspartate-specific protease 3,caspase3)、超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2,SOD2)抗体购于美国CST公司;核转录因子红系2相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)抗体购于武汉ABclonal公司;血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)、B细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leukemia-2,BCL-2)抗体购于英国Abcam公司;麦胚芽凝集素(wheat germ agglutinin,WGA)试剂从武汉Servicebio公司购买,天狼星红(picro sirius red,PSR)染液从北京海德创业生物科技有限公司购买;乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)检测试剂盒、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-myocardial band,CK-MB)试剂盒购于武汉ABclonal公司;TUNEL凋亡检测试剂盒购于上海碧云天公司。

1.2 实验动物分组及模型建立 C57BL/6J雄性小鼠(8周龄,23~25 g)购自中国医学科学院实验动物研究所(北京)。所有动物饲养过程符合相应卫生管理要求,且所有动物实验经武汉大学人民医院动物饲养与利用委员会批准。小鼠于屏障环境(温度:20~25 ℃;湿度:50%±5%;12 h昼夜节律)中给予充分水和食物适应性喂养1周后被随机分为4组,每组10只:假手术+工作液给药组(Sham+Veh)、Sham+苦参酮给药组(Sham+KAR)、缺血再灌注(I/R)+工作液给药组(I/R+Veh)、I/R+苦参酮给药组(I/R+KAR)。实验开始第一天,Sham组小鼠仅穿线左冠状动脉左前降支(left anterior descending branch,LAD)但不结扎;I/R组LAD使用7-0丝线结扎45 min后再灌注。所有小鼠术前腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg·kg^{-1})麻醉,进行气管插管(通气频率110次·min^{-1})、开胸并结扎LAD或仅穿线不结扎。苦参酮给药组小鼠在手术开始前30 min腹腔注射苦参酮(30 mg·kg^{-1})预处理,术后每天腹

腔注射同等剂量苦参酮；工作液给药组小鼠在同一时间窗给予同等体积工作液腹腔注射处理。此外，为研究KAR治疗的终末效应，另取2组小鼠在同样条件下造模，每组15只：缺血再灌注＋工作液给药组（I/R＋Veh）、I/R＋苦参酮给药组（I/R＋KAR），术后每天统计小鼠生存数量。

1.3　实验方法

1.3.1　超声心动图　经1.5%的异氟醚麻醉小鼠后，使用10 MHz线阵超声换能器，配备30 MHz探头（型号Vevo®3100，VisualSonics）经胸超声心动图记录并测定多个心动周期下的视频和影像资料。分析小鼠的心脏功能，包括左心室射血分数（left ventricle ejection fraction，LVEF）、左心室短轴缩短率（left ventricular fractional shortening，LVFS）、左心室收缩末期内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESd）、左心室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDd）。通过Vevo®3100的Vevo strain软件对超声获取的心脏长轴切面的动态图进行二维斑点追踪，对心肌运动轨迹进行描迹，每个心脏至少分析6个独立的心动周期。通过分析获取心肌整体纵向应变率（global longitudinal strain，GLS）。

1.3.2　组织学染色　在对小鼠实施安乐死后，迅速取出心脏组织，浸泡在多聚甲醛溶液中，然后经脱水、包埋、切片制备成厚度约5～6 μm的石蜡包埋切片。（1）苏木素-伊红（hematoxylin and eosin，HE）染色：心脏石蜡切片经脱蜡、水化、苏木素染色、伊红染色、脱水封片后，显微镜下观察结果；（2）WGA染色：心脏石蜡切片经脱蜡、水化、抗原修复、WGA染色、DAPI封片后，在荧光显微镜（奥林巴斯DX51，日本）下观察结果；（3）PSR染色：心脏石蜡切片经脱蜡、水化、天狼星红染色、脱水封片后，显微镜下观察结果；（4）TUNEL染色：心脏石蜡切片经脱蜡、水化、通透、平衡、标记、染色、封片后，在荧光显微镜（奥林巴斯DX51，日本）下观察结果。

1.3.3　生化分析　造模结束后分别取4组小鼠眶静脉血，离心，提取上层血清，试剂盒检测血心肌损伤标志物LDH和CK-MB的浓度。

1.3.4　蛋白免疫印迹法（Western Blot）　取30 mg心脏组织置于有钢珠的EP管中，加入300 μL的RIPA裂解液，研磨仪充分打碎，超声裂解后进行BCA定量。上样后使用10%聚丙烯酰胺凝胶（10%SDS-PAGE）电泳分离样本蛋白，经转膜、室温封闭1 h后，使用相关一抗SOD2、HO-1、Nrf2、NF-κB、caspase3、BAX、BCL-2、GAPDH，4 ℃孵育过夜，二抗室温孵育1 h，通过ECL显影液显影后，用LI-COR-Odyssey扫描仪显影曝光分析以上蛋白表达水平，最后采用Image Lab软件定量分析目标蛋白表达。

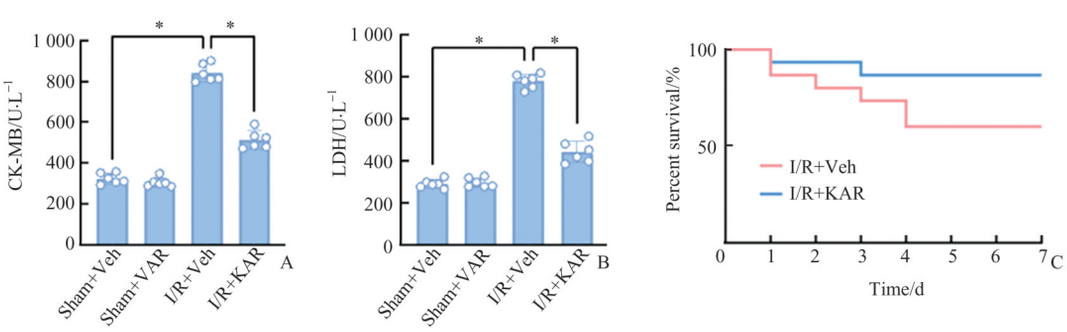
1.4　统计学分析

采用SPSS软件进行统计分析和GraphPad Prism 10软件作图，图中数据均以独立实验均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。在进一步的统计分析前，通过单样本K-S检验检测数据正态性。两组间数据差异的比较使用t检验，多组间数据比较采用单因素方差分析（one-way ANOVA）和Tukey后置检验。以$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　KAR减轻小鼠心脏缺血再灌注后心肌损伤并提高生存率

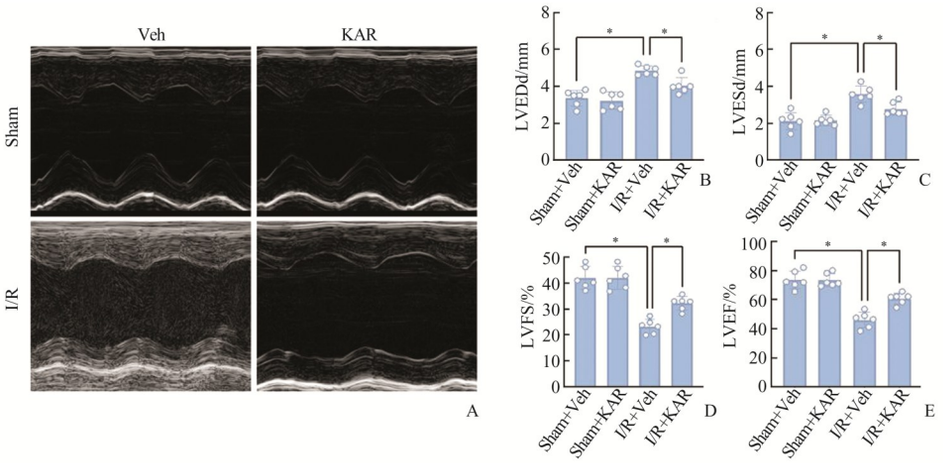
为评估KAR对心肌缺血再灌注损伤的影响，我们用试剂盒检测了各组小鼠血清CK-MB和LDH浓度，结果显示I/R组（I/R＋Veh）小鼠心肌损伤标志物水平明显高于假手术组（Sham＋Veh），而KAR给药能显著改善CK-MB和LDH的升高（图1A、1B）。此外我们还发现，KAR给药能提高I/R小鼠的生存率（图1C）。



A、B. 分别为各组小鼠心肌损伤标志物CK-MB和LDH水平比较（$n=6$）；C. I/R＋Veh和I/R＋KAR组小鼠生存曲线图，横轴为随访时间，纵轴为生存率（$n=15$）。*$P<0.05$。

图1　KAR降低心脏缺血再灌注后心肌损伤水平并提高生存率

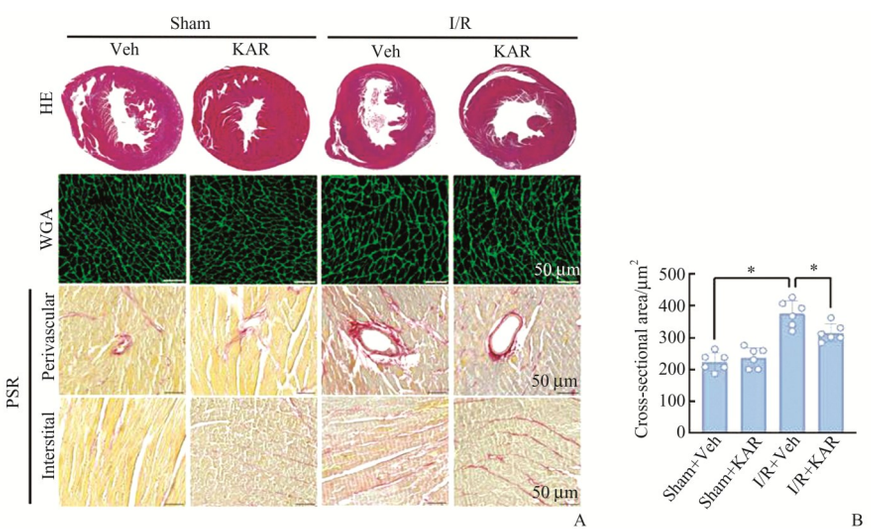
2.2 KAR改善小鼠心脏缺血再灌注后心功能恶化 超声心动图显示,心脏缺血再灌注7 d后,小鼠心脏功能尤其是收缩功能明显恶化,如LVEF、LVFS降低,LVESd和LVEDd增大。同时,KAR可明显减轻I/R引起的心功能不全,心功能相关参数均有所改善(图2A~2E)。



A. 各组小鼠的代表性M-Mode超声图像,沿单一超声束方向上显示心脏结构随时间运动的详细信息,以定量分析小鼠心功能;B~E. 4组小鼠相关心功能参数的定量分析图像(n=6);LVEDd:左心室舒张末内径;LVESd:左心室收缩末期内径;LVFS:左心室短轴缩短率;LVEF:左心室射血分数。$^*P$<0.05。

图2 KAR改善小鼠心脏缺血再灌注后心功能

2.3 KAR改善I/R后小鼠心肌纤维化 HE染色结果显示,Sham组小鼠心肌细胞排列紧密整齐,未见明显细胞坏死、凋亡、炎性细胞浸润等现象;I/R组小鼠出现心肌细胞排列紊乱、肥大、坏死,以及明显的炎性细胞浸润等现象;KAR给药组小鼠可见心肌病理改变减轻,恢复心肌细胞的正常形态(图3A)。WGA染色可见I/R组小鼠心肌细胞较对照组明显肥大,KAR给药可逆转这一改变(图3A、3B);PSR染色结果提示,与Sham组相比心脏缺血再灌注7 d后小鼠心肌组织血管周及间质均出现大量胶原沉积,心肌纤维化程度增加,而KAR给药组小鼠心肌组织的胶原沉积显著减少,纤维化程度明显减轻(图3A)。

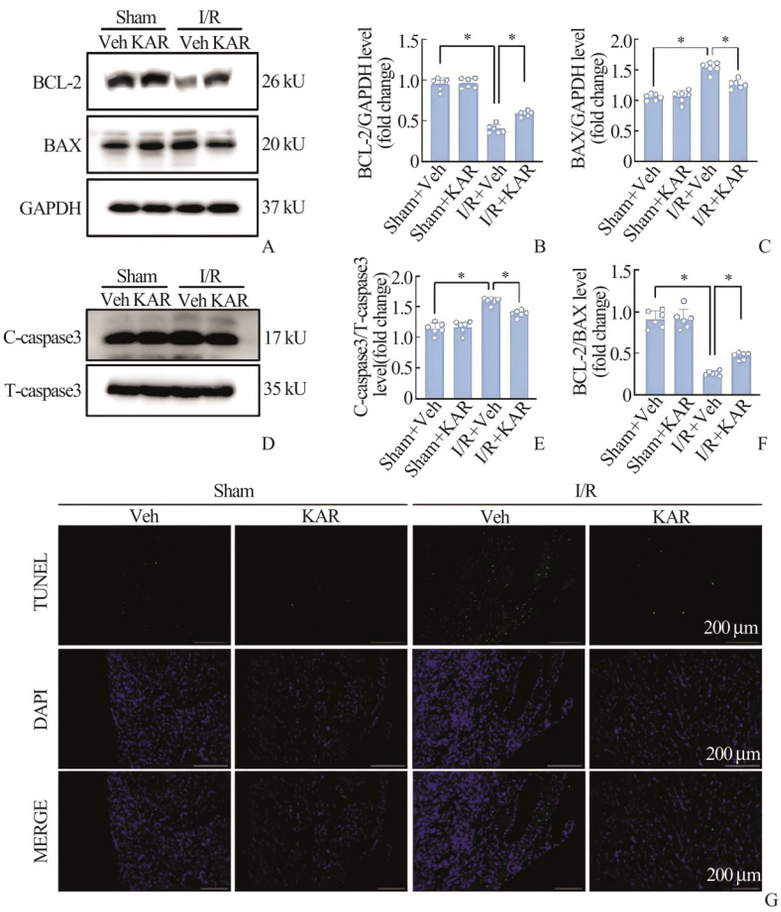


A. 各组小鼠心脏组织HE染色、WGA染色、PSR染色(血管周和间质)的代表性图像;B. 各组小鼠WGA染色心肌细胞横截面积(cross-sectional area,CSA)定量分析(n=6)。$^*P$<0.05。

图3 KAR改善小鼠心脏缺血再灌注后心肌肥大和纤维化

2.4 KAR抑制I/R后心肌细胞凋亡 通过Western Blot检测凋亡相关蛋白表达量的水平,我们发现与对照组(Sham+Veh)相比,MIRI组(I/R+Veh)小鼠心肌组织凋亡相关蛋白BAX(图

4A、4C）、C-caspase3（图 4D、4E）表达量上升，经 KAR 治疗后二者表达量均减少，而抗凋亡蛋白 BCL-2 表达量较 MIRI 组明显升高（图 4A、4B），BCL-2/BAX 比值上调（图 4F）。TUNEL 染色结果也证实，KAR 能有效逆转 MIRI 后心肌细胞程序性死亡（图 4G）。



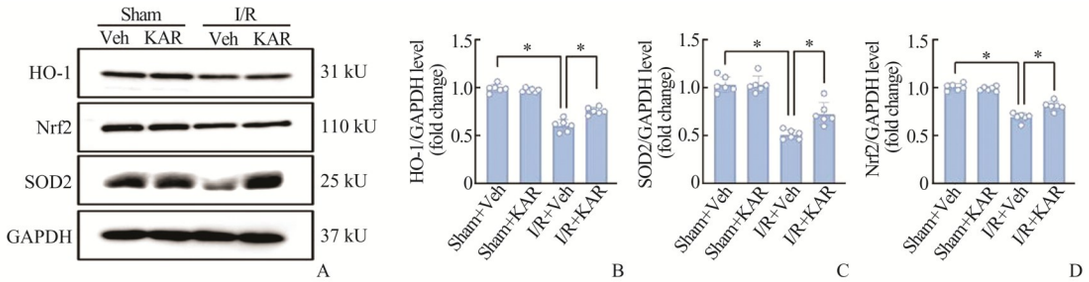
A～C. Western Blot 检测各组小鼠心脏组织 BCL-2、BAX 蛋白表达水平及定量分析结果（n=6）；D～E. Western Blot 检测各组小鼠心脏组织 C-caspase3、T-caspase3 蛋白表达水平以及定量分析结果（n=6）；F. Western Blot 检测各组小鼠心脏组织 BCL-2 与 BAX 蛋白表达水平比值（n=6）；G. 各组小鼠心脏组织 TUNEL 染色的代表性图像。C-caspase3. cleaved caspase 3；T-caspase3. total caspase 3，$^{*}P<0.05$。

图 4　KAR 降低心肌缺血再灌注后凋亡水平

2.5　KAR 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻心肌氧化应激　为探讨 KAR 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用机制，我们检测了氧化应激相关核心蛋白的表达。Western Blot 结果显示，与对照组（Sham＋Veh）相比，MIRI 组（I/R＋Veh）小鼠心肌组织中抗氧化应激核心转录因子 Nrf2 及其下游效应蛋白 HO-1、SOD2 的表达量在术后 7 d 均显著下调。经 KAR 治疗后，这些蛋白的表达水平均得到明显恢复，差异具有统计学意义（图 5A）。上述结果表明，KAR 能有效激活心肌组织中的 Nrf2/HO-1 信号通路，从而显著提升抗氧化蛋白表达，降低 I/R 后的氧化应激水平。

3　讨论

MIRI 是心脏重构和心力衰竭的核心病理基础，已成为全球公共卫生的重大负担。近几十年来，通过控烟、优化血压管理、普及降脂药物使用等措施，MIRI 死亡率虽有所下降，但仍高居全球主要死因前列[11]。目前治疗 MIRI 仍无特效药，且损伤进展迅速，患者常常会发展为终末心衰阶段。目前临床上治疗心力衰竭的药物，主要包括血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、β-肾上腺素能受体阻滞剂等，但尚无药物能特异性逆转已形成的纤维化[12]。因此积极寻找新型防治 MIRI 的药物无疑是当前研究热点。KAR 是从传统中药苦参（*Sophora*



A～D. Western Blot检测各组小鼠心脏组织HO-1、SOD2、Nrf2蛋白表达水平和定量分析结果(n=6)。$^*P$<0.05。

图5 KAR降低小鼠心脏缺血再灌注后氧化应激水平

flavescens)中提取的活性黄酮类化合物,近年来,KAR在抗炎[13]、抗肿瘤[6]、抗病毒[7]、抑菌[14]等多领域已有诸多研究,但对心脏缺血再灌注损伤的影响及相关机制仍不清楚。本研究通过手术结扎C57小鼠左冠状动脉45 min后恢复血流灌注构建MIRI小鼠模型,并通过腹腔注射KAR进行干预,通过ELISA试剂盒检测4组小鼠LDH和CK-MB浓度,超声心动图监测左心室功能参数,结合心肌组织HE染色、PSR染色,系统评估了MIRI进程中心肌结构损伤、梗死面积变化、心肌纤维化程度等病理生理特征。同时采用TUNEL染色和Western Blot技术,分析了KAR对凋亡相关蛋白(BAX、C-caspase3)及Nrf2/HO-1信号通路关键分子的调控作用,旨在阐明KAR改善心功能的作用机制。本研究证明了KAR能够显著改善小鼠MIRI后的心功能,逆转心肌肥厚和纤维化,减轻MIRI后的心肌重构,抑制终末期心衰的发生。

既往研究[15-19]证实,心脏经历缺血再灌注后,可逐渐发生心脏负荷增高、心功能指标下降及微血管结构损伤等一系列改变,再灌注7 d后已能观察到明显的病理性心肌肥大和纤维化形成。本研究发现,苦参酮可明显抑制MIRI后心肌细胞肥大,改善心肌纤维化。我们观察到KAR给药后,I/R小鼠心肌细胞病理改变减轻,组织胶原沉积减少。

已有大量研究[20-21]证实,心脏缺血再灌注损伤源于氧化应激和炎症反应间的交互作用,是一个涉及多分子、多通路的复杂网络级联反应。Nrf2是一种参与细胞防御氧化应激和炎症机制的关键转录因子,能诱导许多应激相关细胞保护基因的转录表达,从而减轻氧化损伤。大量研究[21-23]显示,激活Nrf2通路能减轻心脏缺血再灌注引发的病理损伤。本研究证实,KAR可以通过增强心脏中上游抗氧化因子Nrf2的表达来改善MIRI诱导的氧化应激反应。此外,实验数据显示,KAR对MIRI后的心肌细胞凋亡具有显著抑制作用。

综上所述,本研究表明KAR在MIRI后具有显著的心脏保护作用,可作为MIRI的潜在治疗药物。这些发现为治疗MIRI提供了坚实的实验依据,具有重要的临床转化价值。

参考文献

[1] WANG L, LI D D, YAO F, et al. Serpina3k lactylation protects from cardiac ischemia reperfusion injury [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 1012.

[2] BURKE R M, BURGOS VILLAR K N, SMALL E M. Fibroblast contributions to ischemic cardiac remodeling[J]. Cell Signal, 2021, 77: 109824.

[3] WU X K, REBOLL M R, KORF-KLINGEBIEL M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(5): 1257-1273.

[4] KURA B, SZEIFFOVA BACOVA B, KALOCAYOVA B, et al. Oxidative stress-responsive microRNAs in heart injury[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(1): 358.

[5] YAZAL T, LEE P Y, CHEN P R, et al. Kurarinone exerts anti-inflammatory effect via reducing ROS production, suppressing NLRP3 inflammasome, and protecting against LPS-induced sepsis[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115619.

[6] KWON M, OH T, JANG M, et al. Kurarinone induced p53-independent G_0/G_1 cell cycle arrest by degradation of K-RAS via WDR76 in human colorectal cancer cells[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 923: 174938.

[7] MIN J S, KIM D E, JIN Y H, et al. Kurarinone inhibits HCoV-OC43 infection by impairing the virus-induced autophagic flux in MRC-5 human lung cells[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2230.

[8] NISHIKAWA S, INOUE Y, HORI Y, et al. Anti-inflammatory activity of kurarinone involves induction of HO-1 via the KEAP1/Nrf2 pathway[J]. Antioxidants, 2020, 9(9): 842.

[9] LU Q B, SUN H T, ZHOU K, et al. Therapeutic targeting of Decr1 ameliorates cardiomyopathy by suppressing mitochondrial fatty acid oxidation in diabetic

mice[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2025, 16(2): e13761.

[10] 杨兴鑫，史婷婷，穆健康，等 . 苦参酮及降苦参酮对缺氧/复氧损伤乳鼠心肌细胞的保护作用[J]. 中药新药与临床药理，2019，30(7): 761-765.
YANG X X, SHI T T, MU J K, et al. Protective effects of kurarinone and norkurarnone on cardiomyocytes of neonatal rats suffering from hypoxia/reoxygenation injury[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2019, 30(7): 761-765.

[11] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204-1222.

[12] ZHANG Z Y, YANG Z H, WANG S, et al. Targeting MAPK-ERK/JNK pathway: A potential intervention mechanism of myocardial fibrosis in heart failure [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 173: 116413.

[13] TANG K T, LIN C C, LIN S C, et al. Kurarinone attenuates collagen-induced arthritis in mice by inhibiting Th1/Th17 cell responses and oxidative stress[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4002.

[14] WENG Z B, ZENG F, WANG M X, et al. Antimicrobial activities of lavandulylated flavonoids in *Sophora flavences* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* via membrane disruption[J]. J Adv Res, 2024, 57: 197-212.

[15] HE J F, LIU D Y, ZHAO L X, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review) [J]. Exp Ther Med, 2022, 23(6): 430.

[16] CHEN Y, LIU C, ZHOU P, et al. Coronary endothelium No-reflow injury is associated with ROS-modified mitochondrial fission through the JNK-Drp1 signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021(1): 6699516.

[17] LIU Z X, HAN X, YOU Y, et al. Shuangshen ningxin formula attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial function[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 323: 117690.

[18] CHEN W X, ZHANG Y, WANG Z X, et al. Dapagliflozin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing ferroptosis via MAPK signaling inhibition [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1078205.

[19] LI H Y, YANG D H, ZHANG Y M, et al. Geniposide suppresses NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the AMPK signaling pathway to mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 73.

[20] HEUSCH G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease[J]. Med, 2024, 5(1): 10-31.

[21] XU S J, WU B X, ZHONG B Y, et al. Naringenin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2)/System xc-/ glutathione peroxidase 4 (GPX4) axis to inhibit ferroptosis[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10924-10934.

[22] WANG L Y, LIU J, WANG Z R, et al. Dexmedetomidine abates myocardial ischemia reperfusion injury through inhibition of pyroptosis via regulation of miR-665/MEF2D/Nrf2 axis[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115255.

[23] WANG Z R, YAO M R, JIANG L Y, et al. Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced ferroptosis via AMPK/GSK-3β/Nrf2 axis[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 154: 113572.

（2025-11-28 收稿）
编辑　周　煜