

· 综述 ·

黄酮类化合物抗心脑血管缺血性疾病作用的研究进展

严啸东, 郭美丽 (海军军医大学药理学系生药学教研室, 上海 200433)

[摘要] 黄酮类化合物是一种广泛存在于传统中药中的次生代谢产物, 拥有许多生物活性和药理作用。近年来, 研究发现黄酮类化合物可以通过多种途径在缺血性脑卒中和缺血性心脏病的治疗中发挥有效的保护作用, 同时对于其保护作用的机制也有了较为详细系统的阐释。比如黄酮类化合物可以在抗氧化、抑制炎症反应、细胞凋亡和自噬等病理生理机制中发挥有效作用。本文通过查阅国内外的相关文献, 对黄酮类化合物抗心脑血管缺血性疾病的保护作用及其机制进行综述。旨在为抗心脑血管疾病药物的研究开发提供参考。

[关键词] 黄酮类化合物; 缺血性心脏病; 缺血性脑卒中; 保护作用; 作用机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2022)02-0097-06

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202111059

Research progress of the effect of flavonoids on cardiovascular and cerebrovascular ischemic diseases

YAN Xiaodong, GUO Meili (Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Flavonoids are secondary metabolites that widely existing in traditional Chinese medicine. They have many biological activities and pharmacological effects. In recent years, studies have found that flavonoids can play an effective protective role in the treatments of ischemic stroke and ischemic heart disease through various ways. The mechanisms of their protective effects have been systematically explained in detail. For example, flavonoids can affect pathophysiological mechanisms such as antioxidant, inhibition of inflammatory response, apoptosis and autophagy pathway. This paper reviews the protective effect and mechanisms of the treatments of flavonoids on cardiovascular and cerebrovascular ischemic diseases by referring to relevant literatures. The purpose is to provide reference for future research and development of drugs for the treatments of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

[Key words] flavonoids; ischemic heart disease; ischemic stroke; protective effect; mechanism of action

心脑血管疾病是心脏血管和脑血管疾病的统称, 泛指由于高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压等所导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病。心脑血管疾病是一种严重威胁人类健康的常见病, 具有高患病率、高致残率和高死亡率的特点。这种疾病也对我国人民的健康和医疗卫生事业的发展带来了巨大的挑战。而在心脑血管疾病中, 又以缺血性心脏病和缺血性脑卒中最为常见^[1-3]。

黄酮类化合物(flavonoids)是一类广泛存在于自然界植物中的次生代谢产物。是一种以黄酮(2-苯基色原酮)为母核而衍生的一类黄色色素, 其中

包括黄酮的同分异构体及其氢化和还原产物^[4]。它在植物的生长、发育、开花、结果以及抗菌防病等方面起着重要的作用。本文将对目前黄酮类化合物抗心脑血管疾病的作用研究进展作一综述。

1 黄酮类化合物对缺血性心脏病的保护作用

早在1938年, Szent-Gyorgyi等研究发现来自于柠檬的黄酮类化合物橘皮苷具有强化毛细血管的作用, 该项功能将有助于改善心脏微循环的水平, 从而产生保护作用^[5]。此后, 一项名为Zutphen Elderly Study的流行病学研究探讨了膳食类黄酮摄入量与冠心病风险之间的相关性。该研究对65岁至84岁的老年男性黄酮类摄入量进行了统计, 结果显示膳食类黄酮摄入量与冠心病引起的死亡之间呈明显负相关, 同时与心梗发病率之间也呈弱负相关^[6]。在欧洲, 荷兰科学家对黄酮醇类和黄

[基金项目] 国家科技重大专项(2009ZX09102-131)

[作者简介] 严啸东, 硕士研究生, Tel: (021)81871312

[通信作者] 郭美丽, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药资源及药理机制, Email: mlguo@126.com

酮类摄入量与冠心病死亡率和中风发生率之间做了分析,结果显示摄入量大于 30 mg/d 者两种疾病的发病风险仅为摄入量最低者的三分之一,且该项调查已排除了高胆固醇、高血压、饮酒、吸烟等心脑血管疾病常见危险因素的影响。而另一项针对饮茶人群的研究表明茶叶中富含的茶类黄酮可以很好地预防缺血性心脏病的发生^[7]。这些研究均提示我们黄酮类物质可能发挥较强的抗氧化作用,从而降低冠心病的发病率和死亡率。

2 黄酮类化合物对缺血性脑卒中的保护作用

与心肌缺血类似,缺血性脑卒中同样严重威胁人类的生命健康。而与心肌缺血不同的是,损伤部位是人类神经行为的中枢—脑组织,因此,临床表现更为复杂。黄酮类化合物作为一种常见且重要的中药成分被较多的实验证明其具有抗缺血性脑卒中的作用。

研究表明从中药灯盏细辛中提取出来的黄酮类活性成分灯盏花素可以起到抗脑缺血的作用,其作用主要通过改善血液流变学、缩小脑组织梗死面积以及减少海马区域细胞凋亡数来实现^[8-9]。此外,本课题组从传统中药中提取出来的黄酮类活性成分菸花昔,在实验中被证明同样具有确切的保护脑缺血损伤的作用。实验中急性脑缺血的大鼠在注射菸花昔后其生存率较对照组有大幅提升,同时缺血梗死面积显著缩小^[10-11],在各个时间点对给药组和对照组进行神经行为学评价如 mNSS 评分、提尾实验等,发现注射菸花昔的大鼠其行为学得分逐渐降低,提示神经功能逐渐趋向好转。此外,该实验还对各组大鼠脑电图和脑组织含水量进行了测定,结果表明,给予菸花昔治疗的大鼠脑电图消失的时间显著延长,同时其脑组织含水量显著降低,改善了脑水肿情况^[12]。证实了菸花昔对动物的实验性脑梗塞及缺血后再灌注引起的组织损伤有明显的预防和治疗作用。

3 黄酮类化合物对缺血性心脏病及缺血性脑卒中的保护作用的机制研究

研究发现,缺血性心脏病和缺血性脑卒中的病理机制类似,可以归纳为氧化性损伤、钙超载、炎症反应、细胞凋亡及血小板凝集、自噬等。这几种因素之间相互作用,相互影响,形成多个复杂的调控网络,从而造成一系列病理级联反应。而黄酮类化合物可以通过对上述各因素的抑制作用来保护损伤的心肌组织和脑组织。

3.1 抗氧化

现代医学研究表明,在心肌缺血发生时,人体内会产生较多的氧自由基,同时机体清除氧自由基的能力下降,使得堆积的氧自由基在心肌细胞中发生过氧化反应,从而破坏心肌细胞的结构和功能,导致心肌缺血进一步加重^[13]。研究发现,超氧化物酶(SOD)作为生物体内清除自由基的首要物质,可减弱氧自由基对细胞造成的损伤,同时还具有修复受损细胞的功能,其活性高低可反映机体清除自由基能力的大小^[14];丙二醛(MDA)则作为脂质过氧化物反应的产物,常被用于评价机体氧化应激损伤的严重程度^[15];一氧化氮(NO)是我们熟知的生物体内反应极强的自由基,在机体发生心肌缺血时,该物质在血清中的水平明显下降。实验表明,葡萄籽中富含的原花色素可以有效地清除自由基,从而稳定心肌细胞膜,对心肌产生保护作用^[16-17]。另一项研究以异丙肾上腺素作为诱导的急性心肌缺血大鼠为模型,探索了布渣叶总黄酮对心肌缺血的作用,结果显示,布渣叶总黄酮可明显降低大鼠血清中乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)以及心肌组织中 MDA 的含量,同时心肌组织中 SOD 和 NO 的活性也得到提高^[18]。揭示了黄酮类化合物通过抗氧化作用来产生保护心肌组织的作用。

近年来,氧化应激学说同样也在脑缺血性疾病中被广泛研究。该机制不仅可以直接造成细胞破坏,使脑细胞坏死,还可以通过介导线粒体途径,神经细胞膜结构以及 DNA 修复酶和转录因子等间接地导致脑细胞凋亡。研究发现,注射天然黄酮类化合物木犀草素的脑缺血大鼠 SOD、过氧化氢酶(CAT)活性相较于对照组明显提升,而 MDA 的含量则显著降低,该结果提示我们木犀草素可以加强机体清除氧自由基的能力,从而产生脑保护作用^[19]。而在另一项体外研究中,中药黄芩中的黄酮类化合物黄芩昔可以抑制外源性和内源性过氧亚硝基阴离子诱导的神经毒性作用,保护人源神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)神经细胞系^[20]。同时,从传统中药红花中提取出来的黄酮类成分菸花昔,也在此前的实验中被证实可以显著降低脑组织中 MDA 的含量,提高 SOD 活性^[12]。以上结果表明,黄酮类化合物发挥抗心肌缺血及脑缺血的作用与提高机体抗氧化应激的能力有密切的关系。

3.2 抑制炎症反应

炎症反应广泛地存在于各种疾病的病理机制中,其主要通过致炎因子和炎性介质来介导一系列的链式反应。当炎症反应发生在缺血的心肌细胞

时,会进一步加剧细胞的缺血和缺氧^[21]。在炎症反应中,具有代表性的重要炎症因子有白介素家族,如 IL-1 β 、IL-6 以及肿瘤坏死因子(TNF- α)等,这些炎症因子多出现在炎症反应通路的下游,直接影响并加剧炎症反应的发生和发展。而另一种重要的转录因子 Kappa-B(NF- κ B),作为一种氧化还原敏感因子在炎症反应中同样扮演了重要的角色,其介导的一系列炎症因子如上述的白介素家族、趋化因子、炎性小体等在心肌细胞缺血损伤中起到重要的作用^[22-24]。以往的研究表明,香青兰总黄酮可以抑制心肌缺血大鼠心肌组织中的炎症因子白介素 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的水平,使炎症因子减少释放,从而降低心肌组织中中性粒细胞的浸润,以达到保护心肌的作用^[25]。另一项研究也发现,银杏黄酮同样可以抑制心肌组织中中性粒细胞的浸润,其作用主要通过下调 NF- κ B 和细胞间黏附因子-1(ICAM-1)的表达来实现^[26]。

与此类似,在机体发生缺血性脑卒中的时候,各类炎症因子依然扮演了重要的角色。研究发现,灯盏细辛在治疗脑梗死时可以显著降低 TNF- α 、IL-6 的含量,从而减轻炎症反应^[27]。在另一项对黄酮类化合物山奈酚的研究中发现,其抗炎作用已在细胞层面得到了证实。它可降低促炎因子的产生和 mRNA 表达,如胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、IL-8 等^[28],此外,在以 PC12 细胞作为研究对象的体外实验中,人们发现加入山奈酚处理后,该组细胞的炎性相关蛋白环氧化酶(COX2),诱导型一氧化氮合酶(iNOS)以及核因子 NF- κ B 水平明显下调,且细胞活力随着的山奈酚的浓度增加而逐步增长;进一步的检测发现,对照组的磷酸化 P38 丝裂原活化蛋白激酶(P38-MAPK)表达升高,而山奈酚组表达降低,而当加入 P38-MAPK 抑制剂后发现对照组的炎性相关蛋白水平降低^[29],该结果提示我们黄酮类化合物山奈酚可以通过抑制 P38-MAPK 信号通路来对抗机体病理性炎症反应^[30],进而产生脑细胞保护作用。由此可见,黄酮类化合物主要通过影响炎症因子的表达和释放来发挥抗炎的作用。

3.3 抑制细胞凋亡

细胞凋亡又称为程序性细胞死亡,是机体为了维持内环境稳定,通过基因控制的细胞自主而有序的死亡,涉及了一系列的基因激活、表达以及调控作用,与各种信号通路、免疫应答以及上述提到的炎症反应有着密不可分的联系。细胞凋亡是心肌缺血再灌注损伤的重要病理机制之一。目前与细胞凋亡相关的基因有 Bcl-2 家族, Caspase 家族等,

相关通路有 NF- κ B 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 MAPK 信号通路、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT)信号通路等。这些基因同时参与了细胞凋亡的诱发和抑制。在一项研究中发现,我国瑶族传统草药成分铜钴总黄酮可以明显降低已形成心肌缺血再灌注损伤的大鼠心肌组织中 Bax 蛋白的表达,该蛋白可以促进细胞凋亡,同时实验还发现铜钴总黄酮还可以升高抗凋亡的 Bcl-2 蛋白的表达,从而抑制细胞凋亡,避免心肌缺血再灌注损伤的进一步加重^[31]。在另一项研究中,科研人员发现来源于印度崖豆的黄酮类化合物不仅可以降低 Bax 蛋白的表达,升高 Bcl-2 蛋白的表达,还可以提升心肌组织中结构氮氧化合酶(cNOS)的活性,同时抑制诱生型一氧化氮合酶(iNOS)活性,从而显著改善心肌缺血再灌注大鼠的心肌组织病理学形态,其实验组的心肌细胞形态、结构和排列较之对照组更为完整和规律^[32]。同时在 MAPK 信号通路中 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 P38 蛋白激酶可促进细胞的凋亡。研究发现玫瑰中黄酮类化合物可显著下调大鼠心肌组织中磷酸化 JNK 和 P38 的表达,从而抑制心肌细胞的凋亡^[33]。而另一条重要的信号转导通路 PI3K/AKT 在细胞的增殖、凋亡、代谢中也发挥了重要的生物学作用,其可抑制细胞凋亡的进程^[34]。其中活化的 AKT 进入细胞质与细胞核后,可以调节 Caspase 家族中 Caspase-3 的表达,同时还可以调节内皮型一氧化氮(eNOS)以及抗凋亡因子 Bcl-2 和促凋亡因子 Bax 的表达^[35-36]。实验发现,玉郎伞查尔酮可以激活 PI3K/AKT 信号通路,抑制大鼠心肌细胞的凋亡,从而产生抗心肌缺血的作用^[37]。此外,有研究表明黄芩茎叶总黄酮可以降低发生心肌缺血再灌注损伤的大鼠心肌细胞的凋亡率,其作用可能与降低 Caspase-3 基因 mRNA 和蛋白表达有关^[38-39]。

细胞凋亡同时也是缺血性脑卒中发生发展的一个重要病理机制。临床研究发现,认知障碍是缺血性脑卒中发病后的一项重要并发症,它严重影响患者的预后和生活质量。因此,大脑中负责学习记忆和认知的海马区成为了科学家们重点关注的对象。其中 CA1 区的神经元对脑缺血缺氧较为敏感,容易受到损伤,而 CA3 区及 DG 区的神经元则相对耐受^[40]。尼氏体是神经元胞体和树突内的嗜碱性颗粒或小斑块,由游离的核糖体和粗面内质网构成,对缺血变化非常敏锐^[41]。课题组在对黄酮类化合物菸花苷的一项研究中发现,缺血再灌注的大鼠海马区神经元大小不一,胞质不规则淡染,胞核

皱缩变形,部分细胞脱落明显,CA1区锥体细胞和DG区的颗粒细胞排列松散,CA3区锥体细胞排列散乱,表明大鼠发生急性脑缺血再灌注损伤后神经细胞受损严重,与之相比,使用菸花苷处理的MCAO大鼠神经元虽也出现了细胞淡染,大小不均,部分胞体肿胀,CA1区及DG区排列稍显混乱,但整体的形态接近正常,病理损伤明显减轻。同时,在尼氏体方面,模型组整体淡染,皮层的尼氏体大大减少,海马区尼氏体极少,表明造模后神经元功能受到损伤。与模型组相比,菸花苷组皮层尼氏体数目更多,个体更大,染色较均匀,海马区尼氏体虽多为颗粒状,个体稍小,但数目明显增多,说明神经元蛋白合成有所增加,较为活跃^[42]。因此,我们可以得出结论,菸花苷通过促进神经元蛋白的合成,抑制神经细胞的凋亡,保持神经元的活性来提高机体抗脑缺血的功能。同样,黄芩苷在用于脑缺血动物模型时,也可以明显改善实验动物的认识记忆能力^[43],还通过下调促凋亡基因Bax的表达,下调Bax/Bcl-2的比值,降低COX-2的表达来抑制神经细胞凋亡^[44]。以上研究表明,黄酮类化合物通过抑制细胞凋亡来进一步保护心脑血管组织免受缺血再灌注的损伤。

3.4 抑制钙超载

研究发现,当心肌发生缺血时,心肌细胞线粒体中 Na^+/K^+ -ATP酶和 Ca^{2+} -ATP酶活性下降,使线粒体对钙离子的摄入减少,同时包浆内的钠离子含量升高,造成 Na^+ - Ca^{2+} 交换增加,从而发生钙超载,加重心肌缺血的临床症状^[45]。研究发现,玉郎伞黄酮能够提高心肌组织中的 Na^+/K^+ -ATP酶和 Ca^{2+} -ATP酶活性,减轻细胞内钙离子超载的程度,改善缺血再灌注造成的心肌损伤^[46];从传统中药香青兰中提取的香青兰总黄酮也可以提高心肌组织中的ATP酶含量,保持线粒体的活性和结构完整性,使其功能得到发挥,从而抑制钙超载的发生^[47]。

3.5 抗血小板聚集

在正常的生理状态下,血栓素花生四烯酸(TXA2)与环前列腺素(PGI2)处于一种相对平衡的状态。而在心肌受到缺血再灌注损伤后,该平衡即被打破。此时,心肌内皮细胞受损,导致PGI2合成减少而TXA2作用增强,进一步引起血小板大量聚集,从而加重心肌缺血的程度。研究表明,黄酮类化合物可以发挥抗血小板聚集的作用。如从黄顶茜草中分离出的硫酸黄酮能够阻断TXA2受体而发挥抗血小板聚集的作用^[48]。同样的,白桂芦葶中的黄酮类化合物也可以抑制血小板的聚集,从而起到保护心肌的作用^[49]。上述现象的发生机制可能与黄

酮类化合物抑制环氧合酶,提高血小板环磷酸腺苷(cAMP)合成,阻断TXA2受体,提高PGI2水平有着直接的联系。

3.6 自噬通路

自噬是近几年科学界的一个研究热点,其因开启细胞循环自身物质的新纪元而备受全世界的关注^[50-52]。自噬根据发生过程分为三类:巨自噬,微自噬,分子伴侣介导的自噬。目前研究一般集中于巨自噬,其一般过程为:自噬前体的形成,自噬前体延长包裹底物形成自噬小体,自噬小体与溶酶体融合形成自噬溶酶体最终降解^[53-55]。在脑卒中的发生过程中,自噬起到了关键的保护作用。课题组在MCAO大鼠模型中发现菸花苷可以增加大鼠脑缺血再灌注后缺血半暗带的自噬小体数目,增强LC3的表达,提高活性形式LC3-II在LC3表达中所占的比例,增强参与吞噬泡形成的重要相关蛋白BECN1蛋白的表达,降低参与自噬溶酶体降解的重要蛋白SQSTM1蛋白的表达,降低自噬相关通路雷帕霉素靶蛋白依赖性途径中关键蛋白phospho-mTOR的表达,上调BECN1、Atg7 mRNA的表达,下调SQSTM1 mRNA的表达。由此可知,菸花苷对大鼠脑缺血再灌注后缺血半暗带的自噬水平有促进作用。同时在体外,在人源神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)细胞株上建立模拟体内缺血再灌注的缺氧模型,结果显示,菸花苷同样可以增加SH-SY5Y细胞内自噬小体的生成,增加LC3的表达,提高自噬体膜标志性蛋白LC3-II表达含量,增强BECN1蛋白的表达,降低SQSTM1蛋白的表达,增强促进细胞内自噬流的进程^[42, 56]。由此可知,黄酮类化合物菸花苷可通过自噬来发挥神经保护作用。

4 小结和展望

黄酮类化合物作为一种常见的天然化合物,存在于自然界的许多植物以及传统中药中。随着科学技术的进步,人们发现这类化合物具有诸多的生物活性,而其强大的药理作用也屡见报道。如降低血管的脆性,改善血管的通透性、降低血脂和胆固醇,防治老年高血压、脑溢血、冠心病、心绞痛、扩张冠状血管,增加冠脉流量等。在这些药理作用中,其抗心脑血管缺血的作用对于临床上治疗和预防相关疾病显得尤为重要。在上文中,我们列举了许多不同种类的黄酮类化合物在心脑血管疾病中的作用,这些活性成分有的可以直接通过改善血管通透性、缩小梗死组织面积来保护心脑血管组织,有的则通过分子信号通路来产生保护作用。随着研究

的推进,它们的作用机制也进一步地得到阐释。可以肯定的是,黄酮类化合物能够为人类治疗和预防心脑血管疾病提供新的治疗思路。当然目前很多实验仅涉及到分子机制中的某个环节,而对于完整的调控过程,精准的作用靶点还有待研究发现。只有通过这一系列系统科学的研究,才能够更好地为心脑血管疾病的治疗提供理论依据,从而进一步在临床得到广泛的应用。

【参考文献】

- [1] LI Z X, CHEN H L, LV J L, et al. The application and neuro-protective mechanisms of cerebral ischemic post-conditioning: a review[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 131: 39-46.
- [2] 陈伟伟,隋辉,马丽媛. 中国心脑血管病流行现状及防治进展[J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16(2): 79-83.
- [3] 李英华,聂雪琼,杨宠,等. 我国6省市5类职业人群心脑血管疾病及影响因素研究[J]. *中国健康教育*, 2012, 28(1): 3-7.
- [4] 张甘良,汪钊,鄢洪德. 生物类黄酮化合物的结构与生物活性的关系[J]. *生物学杂志*, 2005, 22(1): 4-7.
- [5] 唐传核,彭志英. 类黄酮的最新研究进展(II): 生理功能[J]. *中国食品添加剂*, 2002(1): 5-10,14.
- [6] HERTOOG M G, FESKENS E J, HOLLMAN P C, et al. Dietary flavonoids and cancer risk in the Zutphen Elderly Study[J]. *Nutr Cancer*, 1994, 22(2): 175-184.
- [7] QI Y Y, YANG C J, JIANG Z, et al. Epicatechin-3-gallate signaling and protection against cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(3): 663-674.
- [8] 韦佳,黄罗生,窦昌贵. 灯盏花素脂质体注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2005, 21(4): 20-22.
- [9] ZHANG H F, HU X M, WANG L X, et al. Protective effects of scutellarin against cerebral ischemia in rats: evidence for inhibition of the apoptosis-inducing factor pathway[J]. *Planta Med*, 2009, 75(2): 121-126.
- [10] Li, R., M. Guo, G. Zhang, et al., Neuroprotection of nicotiflorin in permanent focal cerebral ischemia and in neuronal cultures[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(9): 1868-1872.
- [11] LI R P, GUO M L, ZHANG G, et al. Nicotiflorin reduces cerebral ischemic damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in primarily cultured rat cerebral blood vessel endothelial cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 107(1): 143-150.
- [12] 王业晴,夏玉叶,唐颖,等. 菸花苷对全脑缺血再灌注模型大鼠的脑保护作用[J]. *药学服务与研究*, 2017, 17(2): 109-113.
- [13] 窦锦明,荆汉卫. 黄芩总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *山东中医药大学学报*, 2013, 37(1): 50-52.
- [14] DUBOIS-DERUY E, PEUGNET V, TURKIEH A, et al. Oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9): 864.
- [15] CHEN D T, LIANG M H, JIN C, et al. Expression of inflammatory factors and oxidative stress markers in serum of patients with coronary heart disease and correlation with coronary artery calcium score[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 2127-2133.
- [16] ZHAO G X, GAO H Q, QIU J, et al. The molecular mechanism of protective effects of grape seed proanthocyanidin extract on reperfusion arrhythmias in rats in vivo[J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(5): 759-767.
- [17] GULER A, SAHIN M A, YUCEL O, et al. Proanthocyanidin prevents myocardial ischemic injury in adult rats[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(11): BR326-BR331.
- [18] 陈艳芬,杨超燕,李坤平,等. 布渣叶总黄酮对大鼠急性心肌缺血的保护作用及其机制[J]. *中草药*, 2013, 44(8): 1003-1007.
- [19] 乔会敏. 木犀草素对实验性脑缺血大鼠的脑保护作用及机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [20] XU M J, CHEN X M, GU Y, et al. Baicalin can scavenge peroxynitrite and ameliorate endogenous peroxynitrite-mediated neurotoxicity in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1): 116-124.
- [21] 赵喜娟,许霞,张厚霞. 灯盏花素联合预适应对心肌缺血-再灌注损伤兔心肌组织炎症因子的影响[J]. *西北药学杂志*, 2016, 31(4): 389-391.
- [22] BARTEKOVA M, RADOSINSKA J, JELEMENSKY M, et al. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease[J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(5): 733-758.
- [23] ABBATE A, TOLDO S, MARCHETTI C, et al. Interleukin-1 and the inflammasome as therapeutic targets in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(9): 1260-1280.
- [24] 樊鑫梅,曹文疆,邢建国,等. 香青兰总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. *中成药*, 2013, 35(8): 1625-1629.
- [25] 赵艳荣,张国斌,祁飞虹. 银杏黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠的心肌保护作用及其作用机制研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(3): 38-42.
- [26] 王金良,顾卫,谭峰. 灯盏细辛注射液对急性脑梗塞患者血小板CD62p及TNF- α 、IL-6的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(4): 324-326.
- [27] NAM S Y, JEONG H J, KIM H M. Kaempferol impedes IL-32-induced monocyte-macrophage differentiation[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 274: 107-115.
- [28] 蔡美云,庄文欣,吕娥,等. 山奈酚通过抑制p38 MAPK通路减轻6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的PC12细胞炎症[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(7): 583-589.
- [29] D'MELLO S R. When good kinases go rogue: GSK3, p38 MAPK and CDKs as therapeutic targets for Alzheimer's and Huntington's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5911.
- [30] 路倩,朱开梅,齐俊斌,等. 瑶族药铜钻总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(10): 128-132.
- [31] HUANG J C, ZHANG X D, QIN F Z, et al. Protective effects of *Millettia pulchra* flavonoids on myocardial ischemia in vitro and in vivo[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(2): 516-528.
- [32] ZHANG X H, WANG Y H, SHEN W L, et al. *Rosa rugosa* flavonoids alleviate myocardial ischemia reperfusion injury in mice by suppressing JNK and p38 MAPK[J]. *Microcircula-*

- tion, 2017, 24(7): e12385.
- [33] 李佳. PI3K/AKT/GSK3- β 信号转导通路在红景天苷保护大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(22): 2621-2624.
- [34] YU Z H, CAI M, XIANG J, et al. PI3K/Akt pathway contributes to neuroprotective effect of Tongxinluo against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 181: 8-19.
- [35] YU H J, ZHANG H S, ZHAO W H, et al. Gypenoside protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting cardiomyocytes apoptosis via inhibition of CHOP pathway and activation of PI3K/Akt pathway in vivo and in vitro[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(1): 123-136.
- [36] 禚霏霏, 黄建春, 唐静芝, 等. 玉郎伞查尔酮调控PI3K/Akt信号通路抗心肌缺血/再灌注损伤的作用及机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(12): 1730-1735.
- [37] 于晓敏, 郝祥俊, 龚明玉. 黄芩茎叶总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注细胞凋亡的保护作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(13): 3132-3134.
- [38] 刘永平, 龚明玉, 周晓慧, 等. 黄芩茎叶总黄酮抑制大鼠心肌缺血再灌注时细胞凋亡的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(12): 146-149.
- [39] ALKADHI K A. Cellular and molecular differences between area CA1 and the dentate gyrus of the *Hippocampus*[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(9): 6566-6580.
- [40] HU H H, LI S J, WANG P, et al. An L-type calcium channel agonist, bay K8644, extends the window of intervention against ischemic neuronal injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(1): 280-289.
- [41] 王业晴. 蜂斗菜总内酯对急性高原缺氧的保护作用以及菸花苷抗缺血性脑卒中的作用机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2017
- [42] 李园园, 杨晖, 廖桂凤, 等. 黄芩苷抗脑缺血小鼠学习记忆功能损伤的保护作用[J]. *昆明医学院学报*, 2011, 32(5): 13-16.
- [43] CHENG O M, LI Z H, HAN Y, et al. Baicalin improved the spatial learning ability of global ischemia/reperfusion rats by reducing hippocampal apoptosis[J]. *Brain Res*, 2012, 1470: 111-118.
- [44] DUONG Q V, HOFFMAN A, ZHONG K T, et al. Calcium overload decreases net free radical emission in cardiac mitochondria[J]. *Mitochondrion*, 2020, 51: 126-139.
- [45] 吕纪华, 贺敏, 黄建春, 等. 玉郎伞黄酮对心肌缺血再灌注损伤心肌组织ATP酶和凋亡蛋白的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(13): 162-166.
- [46] 姚佳茗, 曹文疆, 袁勇, 等. 香青兰总黄酮对心肌缺血-再灌注损伤线粒体保护作用的研究[J]. *石河子大学学报(自然科学版)*, 2015, 33(5): 599-603.
- [47] GUGLIELMONE H A, AGNESE A M, NÚÑEZ MONTOYA S C, et al. Inhibitory effects of sulphated flavonoids isolated from *Flaveria bidentis* on platelet aggregation[J]. *Thromb Res*, 2005, 115(6): 495-502.
- [48] WENG J R, CHAN S C, LU Y H, et al. Antiplatelet prenylflavonoids from *Artocarpus communis*[J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(8): 824-829.
- [49] CARLONI S, BUONOCORE G, BALDUINI W. Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(3): 329-339.
- [50] NAKKA V P, GUSAIN A, MEHTA S L, et al. Molecular mechanisms of apoptosis in cerebral ischemia: multiple neuroprotective opportunities[J]. *Mol Neurobiol*, 2008, 37(1): 7-38.
- [51] ADHAMI F, LIAO G H, MOROZOV Y M, et al. Cerebral ischemia-hypoxia induces intravascular coagulation and autophagy[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(2): 566-583.
- [52] LEVINE B, KLIONSKY D J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy[J]. *Dev Cell*, 2004, 6(4): 463-477.
- [53] MIZUSHIMA N. Autophagy: process and function[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(22): 2861-2873.
- [54] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [55] WANG Y Q, ZHANG S S, NI H L, et al. Autophagy is involved in the neuroprotective effect of nicotiflorin[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278: 114279.

[收稿日期] 2021-11-14 [修回日期] 2022-02-28

[本文编辑] 陈盛新