

基于线粒体动力学调控的中药活性成分防治缺血性心脏病研究进展



周 苗, 隗 磊, 李马西子, 田思蓝, 王银梅

湖北中医药大学附属天门市中医医院药学部 (湖北天门 431700)

【摘要】 缺血性心脏病 (IHD) 是全球发病率和死亡率较高的心血管疾病, 线粒体功能障碍为其核心病理机制, 而线粒体融合与裂变的动态平衡 (线粒体动力学) 直接调控心肌细胞在缺血缺氧及再灌注过程中的能量代谢与细胞命运。中药活性成分凭借多靶点、多途径的作用优势, 可精准调控动力相关蛋白1、线粒体融合蛋白2、视神经萎缩蛋白1等线粒体动力学关键蛋白的表达与活性, 有效维持线粒体网络稳态, 减轻心肌缺血再灌注损伤, 发挥显著的心脏保护作用。本文系统阐述线粒体动力学在IHD发生发展中的调控机制, 重点综述皂苷类、酚酸类、生物碱类等中药活性成分通过调控线粒体动力学防治IHD的研究进展, 并结合单细胞转录组学等前沿技术揭示的全新作用机制, 同时探讨线粒体动力学与线粒体自噬、生物发生之间的协同关系, 旨在为中药靶向线粒体动力学治疗IHD提供坚实的理论依据与创新的研究思路。

【关键词】 缺血性心脏病; 线粒体动力学; 中药活性成分; 线粒体自噬; 心肌缺血再灌注损伤

【中图分类号】 R285

【文献标识码】 A

Research progress on active ingredients of traditional Chinese medicine in preventing and treating ischemic heart disease based on mitochondrial dynamics regulation

ZHOU Miao, WEI Lei, LI Maxizi, TIAN Silan, WANG Yinmei

Department of Pharmacy, Tianmen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Tianmen 431700, Hubei Province, China

Corresponding author: WANG Yinmei, Email: tmzyyyjk@163.com

【Abstract】 Ischemic heart disease (IHD) is the cardiovascular disease with the highest morbidity and mortality worldwide. Mitochondrial dysfunction is its core pathological mechanism, and the dynamic balance between mitochondrial fusion and fission (mitochondrial dynamics) directly regulates energy metabolism and cell fate of cardiomyocytes during ischemia-hypoxia and reperfusion. With the advantages of multi-target and multi-pathway effects, active ingredients of traditional Chinese medicine can precisely regulate the expression and activity of key mitochondrial dynamics proteins such as dynamin-related protein 1, mitofusin 2, and optic atrophy 1, effectively maintain mitochondrial network homeostasis, alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury, and exert significant cardioprotective effects. This paper systematically elaborates the regulatory mechanism of mitochondrial dynamics in the occurrence and development of IHD, focuses on

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202604027

通信作者: 王银梅, 副主任药师, Email: tmzyyyjk@163.com

reviewing the research progress of saponins, phenolic acids, alkaloids and other active ingredients of traditional Chinese medicine in preventing and treating IHD by regulating mitochondrial dynamics, and reveals novel mechanisms combined with cutting-edge technologies such as single-cell transcriptomics, while exploring the synergistic relationships among mitochondrial dynamics, mitophagy, and biogenesis. It aims to provide a solid theoretical basis and innovative research ideas for the treatment of IHD by targeting mitochondrial dynamics with traditional Chinese medicine.

【Keywords】 Ischemic heart disease; Mitochondrial dynamics; Active ingredients of traditional Chinese medicine; Mitophagy; Myocardial ischemia-reperfusion injury

缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD) 主要由冠状动脉粥样硬化导致心肌供血不足引起, 急性心肌梗死为其最严重的临床表型^[1]。流行病学数据显示, IHD 的全球疾病负担位居所有心血管疾病之首, 已成为全球公共卫生领域的重大挑战^[2]。目前, 经皮冠状动脉介入治疗和溶栓治疗是恢复心肌血流灌注的主流手段, 但血流重建后易诱发心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI), 临床表现为心肌顿抑、再灌注性心律失常、微血管功能障碍等^[3]。临床研究显示, 约35%的ST段抬高型心肌梗死患者在再灌注治疗后发生MIRI, 且MIRI严重程度与术后1年内主要不良心脏事件发生率呈显著正相关, 最高风险组发生率可达93.3%^[4]。因此, 减轻MIRI、保护心肌细胞结构与功能, 是心血管疾病诊疗领域亟待解决的关键问题。

心脏为机体能量需求最高的器官, 心肌细胞内线粒体占胞质体积的20%~35%, 生理状态下心肌细胞95%的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 由线粒体氧化磷酸化生成^[5-6]。线粒体不仅是细胞的能量代谢枢纽, 还参与钙稳态调节、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成、细胞凋亡与自噬等多种生物学过程, 其功能障碍是IHD病理进程中心肌细胞死亡的关键因素^[7-9]。

线粒体动力学是指线粒体通过持续性融合与裂变维持其形态、数量及功能稳态的动态过程, 由多种三磷酸鸟苷酶 (guanosine triphosphatase, GTPase) 蛋白精密调控: 融合过程依赖线粒体融合蛋白1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2) 和视神经萎缩蛋白1 (optic atrophy 1, OPA1), 裂变过程则由动力相关蛋白1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 及其受体 [线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, MFF)、线粒体分裂蛋白1 (mitochondrial fission protein 1, Fis1)、线粒体动力蛋白 MiD49/51

(mitochondrial dynamics protein of 49 kDa/51kDa, MiD49/51)] 介导^[10]。近年研究发现, IHD 状态下线粒体动力学失衡 (裂变过度、融合不足) 是导致线粒体碎片化、能量代谢障碍和心肌细胞凋亡的核心机制^[11]。

中医药在心血管疾病防治中积累了丰富临床经验, 其多靶点、多途径的作用特点与线粒体动力学的复杂调控网络高度契合, 中医“气滞血瘀”“阴阳失衡”的病机理论与线粒体裂变/融合失衡的现代研究结论存在内在关联^[12]。越来越多的研究证实, 中药活性成分可通过调控线粒体动力学关键蛋白维持线粒体网络稳态, 减轻MIRI^[13-14]。本文系统综述线粒体动力学在IHD中的作用机制, 以及中药活性成分通过调控线粒体动力学防治IHD的研究进展, 并结合前沿技术揭示的新机制, 为相关基础研究及临床转化提供参考。

1 线粒体动力学与IHD

1.1 线粒体融合与裂变的分子机制

线粒体融合是多个线粒体合并形成网络状结构的过程, 由线粒体外膜的Mfn1/2和内膜的OPA1协同介导^[15]。Mfn1/2通过GTPase结构域介导相邻线粒体外膜的对接与融合, OPA1则负责内膜融合并维持线粒体嵴结构完整性^[16-17]。OPA1存在长型 (long isoform of OPA1, L-OPA1) 和短型 (short isoform of OPA1, S-OPA1) 2种亚型: L-OPA1定位于内膜, 通过心磷脂介导的相互作用启动内膜融合孔形成; S-OPA1与脂质体结合诱导局部膜弯曲, 促进融合孔的稳定与扩张^[18]。融合过程可实现线粒体间DNA、代谢产物的交换, 稀释受损蛋白, 维持线粒体功能稳态。

线粒体裂变是单个线粒体分割为多个子代线

粒体的过程，以胞质中的 Drp1 为核心^[19]。当细胞接收裂变信号时，Drp1 被募集至线粒体外膜，与 MFF、Fis1、MiD49/51 结合形成环状寡聚体，通过 GTP 水解的机械力收缩并分割线粒体膜^[20]。该过程受多种翻译后修饰调控：Drp1 Ser616 位点磷酸化增强其与线粒体外膜的结合及寡聚化能力，促进裂变；Ser637 位点由蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 催化磷酸化，抑制 Drp1 向线粒体募集，而钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CaN) 可逆转该修饰^[21]。此外，小泛素样修饰蛋白 (small ubiquitin-related modifier, SUMO) 化修饰稳定 Drp1 与线粒体外膜的结合，亚硝基化修饰促进 Drp1 寡聚化和 GTPase 活性，O-GlcNAc 糖基化修饰增加 Drp1 的 GTP 结合活性并诱导其向线粒体转位^[22]。最新研究发现，Drp1 K642 位点乙酰化可促进其 Ser616 磷酸化，增强寡聚化和 GTPase 活性，驱动其与电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1) 相互作用，而沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 激活剂可逆转该过程^[23]。生理状态下，裂变可清除受损线粒体片段、促进细胞分裂时线粒体均匀分配，过度裂变则导致线粒体碎片化，引发功能障碍。

1.2 线粒体动力学的核心调控通路

线粒体动力学的精准调控依赖多个信号枢纽的协同作用。腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) / Drp1 轴作为能量感受中枢，通过磷酸化 MFF 的 Ser172/Ser146 位点将 Drp1 募集至线粒体^[24]；在糖尿病心肌微血管病变中，AMPK 激活可双向调控 Drp1 磷酸化 (抑制 Ser616/促进 Ser637)，抑制病理性裂变，同时稳定 Mfn2/OPA1 增强融合能力^[25]。

SIRT1-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活

因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α) 通路作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 依赖的调控模块，在线粒体动力学平衡中发挥核心作用^[26]。在低压缺氧心脏模型中，SIRT1 上调可抑制 Drp1 和 Fis1 表达；右美托咪定可通过激活 SIRT1/PGC-1 α 通路抑制 Drp1 磷酸化，促进 OPA1 介导的融合^[27]。该通路还是连接线粒体动力学与线粒体自噬的重要桥梁，其激活可显著增强 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) /帕金森病蛋白 2 (Parkinson's disease protein 2, PARK2) 介导的线粒体自噬水平，在线粒体质量控制中发挥枢纽作用^[28]。线粒体动力学与线粒体自噬、生物发生的协同调控：线粒体动力学并非孤立存在，而是与线粒体自噬、线粒体生物发生共同构成线粒体质量控制网络^[29]。具体而言：①过度裂变产生的碎片化线粒体若无法及时融合，将被 PINK1/PARK2 通路识别并靶向自噬清除；②融合过程有助于稀释受损线粒体成分，从而抑制自噬信号的过度激活；③SIRT1-PGC-1 α 通路在促进线粒体生物发生的同时，也可上调 Mfn2/OPA1 表达，增强融合能力。三者之间存在因果与协同关系：轻度应激下，融合增强可代偿性维持网络完整性；严重损伤下，裂变与自噬协同清除受损线粒体；生物发生则为新线粒体生成提供原料。这种多层次调控确保了线粒体质量控制的动态平衡。线粒体动力学关键调控蛋白及其功能如表 1 所示。

1.3 IHD 中的线粒体动力学失衡

生理状态下，心肌细胞的线粒体呈高度网络化形态，以适应心脏持续的能量需求；而缺血缺氧状态下，线粒体动力学平衡被打破，主要表现为裂变增强、融合减弱^[29-30]。缺血期，氧气和底物供应不足导致线粒体氧化磷酸化受阻，ATP 生

表 1 线粒体动力学关键调控蛋白及其功能

Table 1. Key regulatory proteins of mitochondrial dynamics and their functions

蛋白名称	所属过程	主要功能	相关修饰/调控
Drp1 ^[21-23]	裂变	线粒体外膜收缩与分裂	Ser616 磷酸化 (激活)、Ser637 磷酸化 (抑制)、K642 乙酰化
MFF ^[24]	裂变	Drp1 受体，募集 Drp1 至线粒体	Ser172/Ser146 磷酸化
Fis1 ^[20]	裂变	Drp1 受体，介导线粒体分裂	蛋白稳定性调控
MiD49/51 ^[20]	裂变	Drp1 受体，调控 Drp1 寡聚化	表达水平调控
Mfn1/2 ^[15-16]	融合	线粒体外膜对接与融合	GTPase 活性调控
OPA1 ^[17-18]	融合	线粒体内膜融合、嵴结构维持	L-OPA1/S-OPA1 亚型比例调控

成减少，细胞转向无氧糖酵解供能，乳酸堆积、胞内pH下降，激活多种应激信号通路，促进Drp1向线粒体转位，启动过度裂变^[31]。再灌注期，血流恢复和氧供重建使线粒体遭受更严重损伤：氧气的突然大量供应导致线粒体电子传递链复合物I和III电子泄漏增加，ROS爆发性生成；同时胞质pH快速恢复，线粒体钙超载加剧，进一步激活Drp1介导的过度裂变^[32]。过度裂变产生的线粒体碎片伴随膜电位降低、线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放，释放细胞色素C等凋亡因子，启动半胱天冬酶(cysteine-aspartic protease, Caspase)依赖的细胞凋亡级联反应^[33]。

研究表明，在MIRI模型中，抑制Drp1介导的过度裂变或增强Mfn2介导的融合，可显著减轻线粒体损伤、缩小心肌梗死面积、改善心功能，提示靶向线粒体动力学关键调控因子是防治IHD的潜在策略^[33]。

1.4 线粒体动力学与细胞间通讯的新视角

单细胞转录组学技术的应用为理解IHD中线粒体动力学的调控机制提供了全新视角。研究发现，MIRI过程中，巨噬细胞与心肌细胞间的异常通讯是导致心肌细胞线粒体损伤的重要机制^[34]；通过整合单细胞转录组学和空间转录组学技术，证实巨噬细胞来源的S100a9蛋白是介导该通讯的关键分子，其在心肌损伤区域高表达，可通过

Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)信号通路诱导线粒体相关基因表达异常、ATP生成减少、ROS生成增加，引发线粒体功能障碍^[35]。

另一项研究通过单细胞核转录组测序发现，心肌梗死后心力衰竭小鼠模型中心肌细胞亚群比例显著改变，GRAMD1B在特定心肌细胞亚群(voltage-dependent anion channel 3, VCM3)中表达上调^[36]；GRAMD1B通过与STARD3蛋白相互作用调控线粒体胆固醇代谢，进而影响铁死亡通路的激活，该发现揭示了线粒体动力学与脂质代谢、新型细胞死亡方式的交叉对话^[37]。

上述研究表明，线粒体动力学的调控不仅涉及心肌细胞内部分子事件，还受免疫细胞等微环境因素的深刻影响，为中药多靶点干预IHD提供了更广阔的研究空间。

2 中药活性成分调控线粒体动力学的研究进展

中药活性成分可通过调控线粒体动力学发挥心脏保护作用，这些成分主要来自补益类和活血化瘀类中药，涵盖皂苷类、酚酸类、生物碱类等多种结构类型。需要指出的是，部分中药活性成分具有双向调控作用，既能抑制过度裂变，又能促进融合，如人参皂苷Rb₁、小檗碱等(图1)。为便于叙述，本文将活性成分简单分为“抑制裂变”和“促进融合”2类，但实际并无绝对的机制界限。

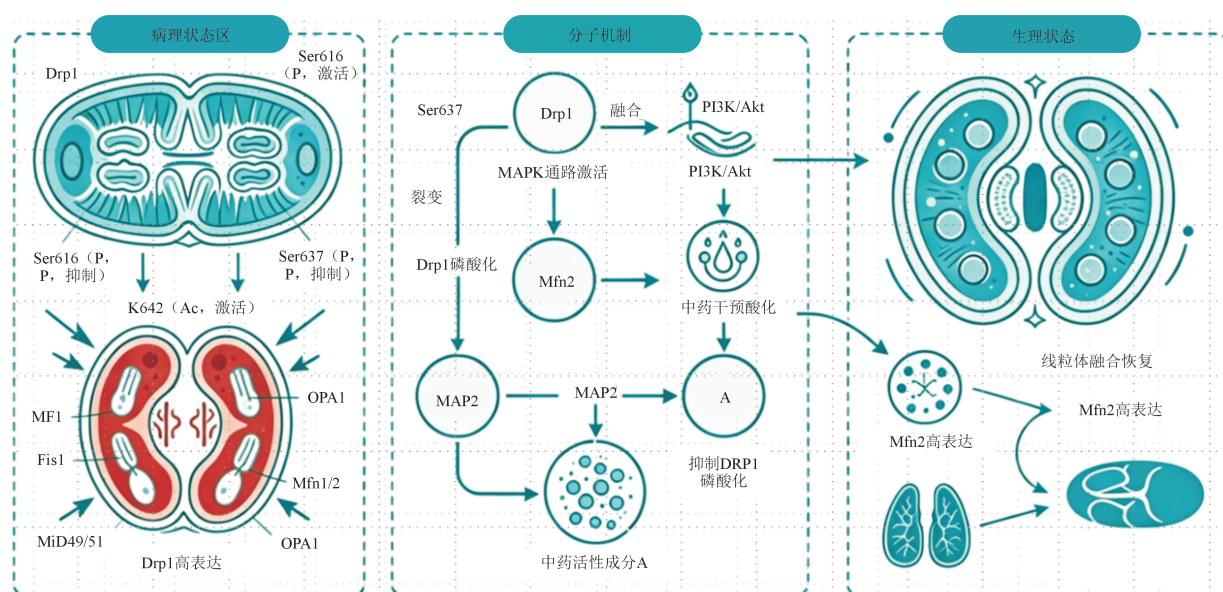


图1 中药活性成分调控线粒体动力学分子机制

Figure 1. Molecular mechanism of active ingredients of traditional Chinese medicine regulating mitochondrial dynamics
注：该图为AI辅助生成；Ac.乙酰化，p.磷酸化；MAP2.微管相关蛋白。

2.1 抑制线粒体过度裂变的活性成分

2.1.1 人参皂苷 Rb₁

人参皂苷 Rb₁ 是传统补气药人参的主要活性成分，属于达玛烷型四环三萜皂苷。在缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤模型中，人参皂苷 Rb₁ 可显著降低 Drp1 在线粒体的募集，减少 Drp1 Ser616 位点的磷酸化活化，同时上调 Mfn2 表达；通过抑制 Drp1 Ser616 磷酸化这一激活型修饰，人参皂苷 Rb₁ 直接阻断裂变信号的启动^[38]；通过抑制过度裂变、促进融合，维持线粒体网络完整性，减轻线粒体膜电位下降和细胞色素 C 释放，最终抑制细胞凋亡^[39]。此外，人参皂苷 Rb₁ 还可激活 AMPK 信号通路，调控 MFF 介导的 Drp1 募集，协同维持线粒体稳态^[40]。近期研究发现，人参皂苷 Rb₁ 可通过调控双特异性磷酸酶-含 BAX 抑制基序跨膜蛋白 6 轴改善线粒体质量控制，在心力衰竭模型中发挥保护作用。该研究采用单细胞测序技术揭示了人参皂苷 Rb₁ 对线粒体蛋白稳态的调控机制，证实可影响肠道菌群-代谢物互作网络，间接调节心肌能量代谢^[41]。这一发现为人参皂苷 Rb₁ 的多靶点作用机制提供了新的视角，也提示其调控线粒体动力学的作用可能涉及更复杂的生物网络。

2.1.2 丹参酮 II_A

丹参酮 II_A 是活血化瘀药丹参的主要脂溶性成分，具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等药理活性。在心肌缺血再灌注损伤模型中，丹参酮 II_A 预处理可显著缩小心肌梗死面积、改善心功能，其机制为激活磷脂酰肌醇-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路，促进 Drp1 Ser637 位点的抑制性磷酸化，Ser637 磷酸化可抑制 Drp1 GTPase 活性，阻碍 Drp1 向线粒体转位，减少线粒体碎片化；同时上调 SIRT1/PGC-1 α 信号通路，促进线粒体生物合成，协同维持线粒体质量控制^[42-43]。基于网络药理学和分子对接技术的研究进一步揭示了丹参酮 II_A 的多靶点特性，其可与 BTB-CNC 同源蛋白 1 (BTB and CNC homology 1, BACH1) 等转录因子结合，调控线粒体生物合成相关基因表达。在养心氏片等复方制剂中，丹参酮 II_A 作为主要活性成分之一，通过调控线粒体能量代谢发挥心肌保护作用，改善冠心病患者的运动耐量。临床前研究证实，丹参酮 II_A 联合其他活血化瘀成分可产生协

同效应，更全面地维持线粒体动力学平衡。

2.1.3 五味子乙素

五味子乙素是五味子中分离的木脂素类化合物，具有显著抗氧化活性。该成分可抑制缺氧/复氧诱导的 Drp1 高表达和线粒体转位，减少线粒体碎片化，同时促进 Mfn2 和 OPA1 表达，增强线粒体融合能力；通过恢复线粒体动力学平衡，维持线粒体膜电位，抑制 mPTP 开放和细胞凋亡，激活线粒体质量控制机制减轻 MIRI^[44-45]。研究发现，五味子乙素不仅调控线粒体分裂/融合稳态，还可促进线粒体生物发生、调节线粒体自噬水平，通过多维度维持线粒体稳态^[46]。其作用机制涉及氧化应激损伤的减少和线粒体钙稳态的恢复，体现了中药多靶点干预的特点。

2.1.4 小檗碱

小檗碱是黄连等清热燥湿药中提取的异喹啉类生物碱，具有双向调控作用，可通过双重调控线粒体动力学减轻 MIRI：一方面抑制 Drp1 的 GTPase 活性和线粒体转位，减少线粒体过度裂变；另一方面上调 Mfn1/2 表达，促进线粒体融合，最终改善线粒体功能，减少心肌细胞凋亡^[47]。研究表明，小檗碱在线粒体质量控制网络中发挥多靶点调控作用，不仅影响线粒体动力学，还可调节线粒体自噬和线粒体生物发生。在 MIRI 模型中，小檗碱通过维持线粒体分裂/融合平衡，减轻氧化应激损伤，发挥心肌保护作用^[48]。值得注意的是，小檗碱在复方制剂如养心氏片中也作为重要活性成分之一，与其他中药成分协同调控线粒体功能。

2.1.5 红景天苷

红景天苷是红景天的主要活性成分，可通过激活 AMPK/SIRT1 通路发挥心肌保护作用^[49]。在 MIRI 模型中，红景天苷可显著抑制 Drp1 介导的线粒体过度裂变，减少线粒体碎片化；其机制为激活 AMPK/SIRT1 信号通路，促进 Drp1 Ser637 位点的抑制性磷酸化，该位点由 PKA 催化，磷酸化后可抑制 Drp1 向线粒体转位，同时上调 Mfn2 和 OPA1 表达，恢复线粒体动力学平衡，改善心肌细胞能量代谢^[50]。AMPK/SIRT1 通路作为能量感受中枢，在红景天苷调控线粒体动力学中发挥核心作用。最新研究证实，该通路不仅调控 Drp1 磷酸化修饰，还可通过影响 MFF 介导的 Drp1 募集过程，精细调节线粒体分裂的时空特异性^[51]。红

景天苷的线粒体保护作用体现了其作为补益类中药活性成分的多靶点特性。

2.2 促进线粒体融合的活性成分

本综述的活性成分虽以“促进融合”为主要作用特征，但部分成分（如黄芪甲苷IV）同样具有抑制过度裂变的能力，体现了中药多靶点作用特点。

2.2.1 黄芪甲苷IV

黄芪甲苷IV是补气药黄芪的主要活性成分，属于环黄芪醇型三萜皂苷。在MIRI模型中，黄芪甲苷IV可显著上调Mfn2和OPA1表达，同时抑制Drp1介导的裂变，促进线粒体融合，维持线粒体网络完整性；其还可通过调控长链非编码RNA(lncRNA)及下游信号调节肌浆网Ca²⁺泵活性，间接影响线粒体动力学，并通过转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)/Smad信号通路减少线粒体钙超载，调控线粒体功能^[52]。黄芪甲苷IV作为补气药的代表性成分，其在复方中的作用得到进一步阐明。在养心氏片中，黄芪甲苷IV与其他补气活血成分协同，通过调控线粒体生物合成和氧化磷酸化，改善心肌能量代谢^[53]。研究表明，黄芪甲苷IV可促进慢肌纤维表达，增强线粒体生物发生，同时调节线粒体自噬水平，维持线粒体质量控制网络平衡^[54]。这一发现将黄芪甲苷IV的线粒体调控作用从动力学拓展至更广泛的线粒体质量控制范畴。

2.2.2 淫羊藿苷

淫羊藿苷是补肾阳药淫羊藿的主要黄酮类成分，在心肌细胞缺氧/复氧模型中，可显著上调Mfn2和OPA1表达，促进线粒体融合，减少线粒体碎片化；同时通过上调B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、抑制线粒体凋亡通路，协同发挥心肌保护作用^[55]。淫羊藿苷的线粒体保护作用在复方制剂中得到进一步验证。通脉养心丸等复方中包含淫羊藿苷，可通过ERα/PGC-1α信号通路调节线粒体融合与分裂平衡，减轻MIRI。研究表明，淫羊藿苷作为植物雌激素类成分，可激活雌激素受体α，上调PGC-1α活性，进而促进线粒体融合蛋白表达，维持线粒体网络稳态^[56]。这一发现揭示了淫羊藿苷通过激素受体信号通路调控线粒体动力学的新机制。

2.2.3 丹酚酸B

丹酚酸B是丹参的水溶性酚酸类成分，为复

方丹参制剂的主要活性物质。该成分可显著上调心肌细胞中SIRT1和PGC-1α表达，促进线粒体生物合成和融合过程；同时增加微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3-II)/LC3-I比值，调节线粒体自噬，促进受损线粒体清除，维持健康线粒体的网络结构^[57]。丹酚酸B在复方丹参滴丸等制剂中发挥核心作用。通过单细胞转录组学和空间转录组学技术研究发现，复方丹参滴丸可靶向抑制巨噬细胞S100a9表达，逆转TLR4信号激活和线粒体功能障碍^[58]。丹酚酸B作为其主要活性成分之一，在这一过程中通过调控线粒体动力学和线粒体自噬，维持心肌细胞线粒体功能稳态，这一发现将丹酚酸B的作用机制从细胞自主性调控拓展至免疫细胞-心肌细胞间通讯的调节^[59]。

2.2.4 白术内酯I

白术内酯I是白术的主要活性成分，在扩张型心肌病小鼠模型中，其可显著改善心功能，减轻心肌细胞肥大和肌纤维排列紊乱，改善心肌细胞线粒体超微结构；机制为抑制环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路，下调Drp1蛋白表达，上调Mfn2蛋白表达，同时降低ROS含量、增加ATP生，揭示了中药活性成分通过调控炎症相关通路影响线粒体动力学的新机制^[60]。白术内酯I的作用机制提示，炎症信号通路(cGAS/STING)可通过调控Drp1和Mfn2表达影响线粒体动力学平衡，这与传统上直接作用于Drp1磷酸化位点的机制形成互补，体现了中药多靶点干预的复杂性^[61]。白术内酯I调控cGAS/STING通路的作用为中药抗炎-线粒体动力学调控的交叉对话提供了新的证据。该研究发现，抑制炎症通路可间接改善线粒体动力学平衡，提示线粒体动力学调控不仅涉及直接的蛋白修饰，还受炎症微环境的影响^[62]。这一发现为中药多靶点干预IHD提供了更广阔的研究空间。

2.3 中药复方及制剂的调控作用

除单体成分外，多种中药复方和现代制剂也被证实可通过调控线粒体动力学防治IHD，为临床应用提供了更多选择。

2.3.1 复方丹参滴丸

复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片组成，是

临床治疗冠心病的常用现代中药制剂。直接的线粒体动力学实验证据表明，复方丹参滴丸可显著降低 Drp1 Ser616 磷酸化水平，减少线粒体碎片化，同时上调 Mfn2 和 OPA1 表达，恢复线粒体网络结构完整性。通过单细胞转录组学和空间转录组学技术研究发现，该制剂可显著减轻巨噬细胞与心肌细胞间的异常通讯；S100a9 为巨噬细胞中关键差异表达基因，且在心肌损伤区域特异性高表达，其过表达可加剧 MIRI，而复方丹参滴丸可靶向抑制巨噬细胞 S100a9 表达，逆转 TLR4 信号激活和线粒体功能障碍，有效维持心肌细胞线粒体功能稳态，为中药复方调控线粒体功能提供了细胞间通讯的新视角^[63]。

2.3.2 补阳还五汤

补阳还五汤是中医益气活血经典名方，临床用于缺血性中风和冠心病治疗。在 MIRI 模型中，该方可显著降低 Drp1 过度活化，增加 Mfn2 和 OPA1 表达水平，改善线粒体网络结构，减少心肌细胞凋亡；在慢性心力衰竭大鼠模型中，还可调节 ADP、ATP 等能量代谢指标，改善心肌能量代谢。补阳还五汤调控线粒体动力学的分子机制得到进一步阐明^[64]。研究表明，该复方通过多靶点协同作用，同时调节 Drp1 磷酸化修饰和 Mfn2/OPA1 表达，恢复线粒体分裂/融合平衡^[65]。这一机制为中医“益气活血”治法与现代线粒体动力学调控之间建立了理论联系。

2.3.3 芪参益气滴丸

芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香组成，适用于气虚血瘀型冠心病。实验研究表明，芪参益气滴丸可显著抑制 Drp1 Ser616 磷酸化，降低线粒体碎片化指数，同时上调 Mfn2 和 OPA1 蛋白表达水平，改善线粒体形态和功能。在 MIRI 模型中，该制剂可抑制 Drp1 过度活化，促进 Mfn2 和 OPA1 表达，改善线粒体形态和功能，缩小心肌梗死面积，改善心功能；临床研究证实，其可提高心力衰竭患者的运动耐量和生活质量，且耐受性良好^[66]。芪参益气滴丸的线粒体调控机制研究不断深入。该复方通过 AMPK/SIRT1 信号通路调节线粒体动力学平衡，其多成分协同作用体现了中药“多靶点”治疗的优势。网络药理学分析揭示，芪参益气滴丸中多个活性成分可同时作用于线粒体动力学相关蛋白，产生协同效应^[67]。

2.3.4 参附汤

参附汤由人参、附子组成，是中医回阳救逆经典名方。临床研究表明，该方可显著改善心力衰竭患者的明尼苏达心力衰竭生活质量问卷（Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ）评分，在身体和情绪维度均有显著改善；同时可提高左室射血分数，降低血清丙氨酸转氨酶^[68]。

2.3.5 心福康口服液

心福康口服液是基于中医理论组方的复方制剂，可通过调控核受体亚家族 4A 组成员 1（nuclear receptor subfamily 4 group A member 1, NR4A1）依赖的内质网-线粒体功能性偶联，保护心肌细胞线粒体功能，抑制细胞凋亡，对抗慢性血流动力学超负荷引起的心脏损伤；提示中药复方不仅可调控线粒体动力学本身，还可作用于线粒体与其他细胞器的接触点，发挥全面的细胞器网络调节作用^[69]。

2.3.6 津心力胶囊

津心力胶囊由多种中药配伍而成，在体外和体内实验中，均可抑制 CaN 活性，减少 Drp1 去磷酸化，通过调控 CaN/Drp1 通路抑制线粒体过度裂变，减轻线粒体功能障碍，发挥心肌保护作用^[70]。

2.4 中药调控线粒体动力学的新机制：细胞间通讯视角

与传统机制对比分析可以看出传统中药调控线粒体动力学的研究主要聚焦于心肌细胞内部的分子事件，如直接调节 Drp1 磷酸化修饰、Mfn2/OPA1 表达等。然而，近年研究发现，巨噬细胞等免疫细胞与心肌细胞之间的异常通讯在 IHD 中发挥关键作用，巨噬细胞来源的 S100a9 蛋白可通过 TLR4 信号通路诱导线粒体功能障碍，提示线粒体损伤可源于细胞间信号传递。这种“细胞间通讯”机制与传统的“细胞内自主调控”机制形成互补：前者强调微环境信号的远程调控，后者聚焦于细胞内的直接干预。中药活性成分（如丹酚酸 B）及复方（如复方丹参滴丸）可通过靶向免疫细胞-心肌细胞间的信号轴，间接改善心肌细胞线粒体动力学平衡，这为中药多靶点干预提供了新的理论支撑^[70]。单细胞转录组学技术为揭示中药调控线粒体动力学的新机制提供了强大工具，复方丹参滴丸通过抑制巨噬细胞 S100a9/TLR4 轴改善心肌细胞线粒体稳态的研究，代表了中药调控线粒体功能研究从“细胞自主性”向

“细胞间对话”的范式转变。

单细胞转录组学技术的整合应用与挑战：单细胞转录组学技术在揭示中药调控线粒体动力学的新机制方面展现出巨大潜力，但也面临若干方法学局限：①数据稀疏性问题导致低表达基因（如部分线粒体动力学相关基因）难以准确检测；②单细胞数据缺乏空间位置信息，无法区分不同解剖区域（如梗死区、边缘区、远隔区）的细胞异质性；③线粒体动力学是高度动态的过程，而单细胞转录组学仅提供静态瞬时信息；④样本量较小可能影响统计功效。未来应结合空间转录组学、活细胞成像等技术进行多模态整合分析，以更全面地揭示中药干预下线粒体动力学的调控网络。基于工程化细胞外囊泡的研究策略也为中药研究提供了新思路：通过工程化细胞外囊泡-葡聚糖-肽水凝胶（dECM/GP@EVs@GPNMB）递送GPNMB mRNA，可促进巨噬细胞向修复表型转化，增强其向受损心肌细胞转移“健康”线粒体的能力，改善心肌细胞能量代谢，减轻心肌损伤^[70]。该策略虽尚未直接应用于中药研究，但为探索中药调控免疫细胞-心肌细胞间的线粒体转移提供了重要启示。该策略虽尚未直接应用于中药研究，但为探索中药调控免疫细胞-心肌细胞间的线粒体转移提供了重要启示。未来可将中药活性成分（如人参皂苷Rb₁、丹酚酸B）装载于工程化细胞外囊泡中，实现线粒体靶向递送，这代表了医工交叉的重要研究方向。

3 问题与展望

尽管中药靶向线粒体动力学防治IHD的研究取得了显著进展，但仍面临诸多挑战，需从多方面深入探索。工程化细胞外囊泡与线粒体靶向递送的医工交叉前景：当前中药活性成分的临床转化受限于生物利用度低和靶向性差。工程化细胞外囊泡具有天然靶向性、低免疫原性、可装载多种药物等优势，与线粒体靶向载体技术（如线粒体靶向脂质体、聚合物纳米粒）相结合，有望实现中药活性成分的心肌和线粒体高效富集。例如，可设计装载丹参酮II_A的线粒体靶向脂质体，或利用工程化细胞外囊泡递送黄芪甲苷IV。这一医工交叉策略不仅可提高药效，还可降低不良反应，是未来中药现代化的重要方向。

药效物质基础与作用机制的系统性研究不足。目前研究多集中于人参皂苷Rb₁、丹参酮II_A等少数代表性成分，大量中药活性成分的线粒体动力学调控作用尚待发掘；中药多成分、多靶点的特点决定了单一靶点研究思路的局限性，需引入系统生物学、网络药理学等方法构建“成分-靶点-通路”网络，而“中药-线粒体动力学干预模型”为该方向提供了理论框架。

线粒体动力学调控与中医证候的关联有待深化。IHD临床常表现为气虚血瘀、痰浊内阻等证候类型，补气药与活血化瘀药在调控线粒体动力学中的协同作用，可能与中医“气行血行”理论存在内在联系；未来需建立证候-线粒体动力学表型的关联，探索基于证候分类的精准干预策略，深入挖掘中医“阴阳平衡”与线粒体融合/裂变平衡的对应关系。

临床转化面临生物利用度和靶向递送挑战。多数中药活性成分水溶性差、口服生物利用度低，限制了临床应用；纳米递送系统、线粒体靶向载体技术（如线粒体靶向脂质体、聚合物纳米粒）可提高成分的心肌和线粒体富集效率，为解决该问题提供了新思路。

动态调控的时空特征需要更精细的研究工具。线粒体动力学是高度动态的过程，涉及不同细胞类型、损伤阶段、亚细胞区域的差异性；单细胞测序、空间转录组学等新技术的应用，有助于揭示中药干预下线粒体动力学的细胞异质性和时空特征，复方丹参滴丸的相关研究值得推广。

线粒体与其他细胞器的互作网络值得关注。线粒体-内质网偶联在心肌缺血中发挥关键作用，可调控钙离子转运、脂质代谢、线粒体动力学和细胞死亡通；中药是否通过调控线粒体-内质网偶联结构和功能影响线粒体动力学，是重要的研究方向，心福康口服液调控NR4A1依赖的内质网-线粒体功能性偶联的研究为该方向提供了初步证据。

4 结语

线粒体动力学作为线粒体质量控制的核心环节，在IHD的发生发展中发挥关键作用。人参皂苷Rb₁、丹参酮II_A、黄芪甲苷IV等中药活性成分，可通过多靶点调控Drp1介导的裂变和Mfn2/OPA1介导的融合，恢复线粒体动力学平衡，减

轻MIRI、保护心功能；而单细胞转录组学等前沿技术的应用，进一步揭示了中药通过调控免疫细胞-心肌细胞间通讯影响线粒体功能的新机。该研究领域不仅为传统中医药理论赋予了现代科学内涵，也为开发靶向线粒体动力学的创新药物开辟了新方向。未来研究应聚焦于中药药效物质基础的深入挖掘、作用机制的系统阐释以及临床转化策略的优化，推动中药在IHD防治中的精准应用。

参考文献

- Tian Y, Liu B, et al. Advances in Chinese herbal medicine in modulating mitochondria to treat myocardial ischemia-reperfusion injury: a narrative review[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2025,15(1): 207–232. DOI: [10.21037/cdt-24-346](https://doi.org/10.21037/cdt-24-346).
- Del Buono MG, Moroni F, Montone RA, et al. Ischemic cardiomyopathy and heart failure after acute myocardial infarction[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(10):1505–1515. DOI: [10.1007/s11886-022-01766-6](https://doi.org/10.1007/s11886-022-01766-6).
- Salet N, Gökdemir A, Preijde J, et al. Using machine learning to predict acute myocardial infarction and ischemic heart disease in primary care cardiovascular patients[J]. *PLoS One*, 2024, 19(7): e0307099. DOI: [10.1371/journal.pone.0307099](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307099).
- Campbell DJ, Francis VCM, Young GR, et al. Investigation of myocardial substrate for sudden arrhythmic death in coronary artery disease without acute coronary thrombosis or myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2025, 14(8): e039624. DOI: [10.1161/JAHA.124.039624](https://doi.org/10.1161/JAHA.124.039624).
- Severino P, D'Amato A, Mancone M, et al. Protection against ischemic heart disease: a joint role for eNOS and the K_{ATP} channel[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7927. DOI: [10.3390/ijms24097927](https://doi.org/10.3390/ijms24097927).
- Ohara K, Kawaguchi N, Okayama H, et al. Clinical significance of splenic switch-off in adenosine triphosphate ^{13}N -ammonia positron emission tomography in patients without coronary artery disease[J]. *Jpn J Radiol*, 2025, 43(7): 1186–1196. DOI: [10.1007/s11604-025-01762-0](https://doi.org/10.1007/s11604-025-01762-0).
- Lopez-Schenk R, Collins NL, Schenk NA, et al. Integrated functions of cardiac energetics, mechanics, and purine nucleotide metabolism[J]. *Compr Physiol*, 2023, 14(1): 5345–5369. DOI: [10.1002/j.2040-4603.2024.tb00292.x](https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2024.tb00292.x).
- Gui Y, Lin Y, Wu H, et al. Diagnostic value of ^{99m}Tc -MIBI myocardial perfusion imaging in detecting myocardial ischemia of children with kawasaki disease and coronary artery lesions[J]. *Pediatr Cardiol*, 2025, 46(5): 1273–1281. DOI: [10.1007/s00246-024-03545-2](https://doi.org/10.1007/s00246-024-03545-2).
- Krylova IB, Selina EN, Bulion VV, et al. Uridine treatment prevents myocardial injury in rat models of acute ischemia and ischemia/reperfusion by activating the mitochondrial ATP-dependent potassium channel[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16999. DOI: [10.1038/s41598-021-96562-7](https://doi.org/10.1038/s41598-021-96562-7).
- Sessions DT, Kim KB, Kashatus JA, et al. Opa1 and Drp1 reciprocally regulate cristae morphology, ETC function, and NAD⁺ regeneration in KRas-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(11): 111818. DOI: [10.1016/j.celrep.2022.111818](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111818).
- Viloria MAD, Li Q, Lu W, et al. Effect of exercise training on cardiac mitochondrial respiration, biogenesis, dynamics, and mitophagy in ischemic heart disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 949744. DOI: [10.3389/fcvm.2022.949744](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.949744).
- 杨欣宇, 杨帆, 杨涛, 等. 邢雁伟教授从“气滞血瘀, 毒损心络”治疗肿瘤心脏病经验[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2025, 23(11): 1754–1757. [Yang XY, Yang F, Yang T, et al. Professor Xing Yanwei's experience in treating tumor-related cardiovascular diseases based on the theory of "Qi stagnation and blood stasis, toxin damaging the heart collaterals"[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2025, 23(11): 1754–1757.] DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2025.11.028](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2025.11.028).
- 王国梁. 疏肝活血方治疗不稳定型心绞痛(气滞血瘀证)合并焦虑状态的临床疗效观察[D]. 太原: 山西中医药大学, 2024. DOI: [10.27820/d.cnki.gszy.2024.000166](https://doi.org/10.27820/d.cnki.gszy.2024.000166).
- 李嘉宁, 石贺, 鞠建庆. 大柴胡汤加味治疗冠心病稳定型心绞痛(气滞血瘀证)的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2022, 31(10): 1763–1766. [Li JN, Shi H, Ju JQ. Clinical observation of Modified Da Chaihu Decoction in the treatment of stable angina pectoris of coronary heart disease (Qi stagnation and blood stasis pattern)[J]. *Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine*, 2022, 31(10): 1763–1766.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-745X.2022.10.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-745X.2022.10.017).
- Xue RQ, Sun L, Yu XJ, et al. Vagal nerve stimulation improves mitochondrial dynamics via an M_3 receptor/CaMKK β /AMPK pathway in isoproterenol-induced myocardial ischaemia[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(1): 58–71. DOI: [10.1111/jcmm.12938](https://doi.org/10.1111/jcmm.12938).
- Yu R, Liu T, Jin SB, et al. MIEF1/2 orchestrate mitochondrial dynamics through direct engagement with both the fission and fusion machineries[J]. *BMC Biol*, 2021, 19(1): 229. DOI: [10.1186/s12915-021-01161-7](https://doi.org/10.1186/s12915-021-01161-7).
- Zhang C, Chang X, Zhao D, et al. Mitochondria and myocardial ischemia/reperfusion injury: effects of Chinese herbal medicine and the underlying mechanisms[J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(2): 101051. DOI: [10.1016/j.jpha.2024.101051](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2024.101051).
- Liu S, Jin L, Zhang J, et al. Metabolic regulation for the treatment of ischemic heart disease with stem cells and extracellular vesicles[J]. *NPJ Cardiovasc Health*, 2025, 2(1): 50. DOI: [10.1038/s44325-025-00089-z](https://doi.org/10.1038/s44325-025-00089-z).
- Maneechote C, Palee S, Chattipakorn SC, et al. Roles of mitochondrial dynamics modulators in cardiac ischaemia/reperfusion injury[J]. *J Cell Mol*, 2017, 21: 2643–2653. DOI: [10.1111/jcmm.13330](https://doi.org/10.1111/jcmm.13330).
- Cheng C, Fan ZG, Ji MY, et al. Prognostic significance of serum dynamin-related protein 1 in patients with heart failure: Findings from a prospective observational study[J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27(3): 115. DOI: [10.3892/etm.2024.12404](https://doi.org/10.3892/etm.2024.12404).
- Chen L, Chen XY, Wang QL, et al. Astragaloside IV derivative (LS-102) alleviated myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting Drp1^{Ser616} phosphorylation-mediated mitochondrial

- fission[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1083. DOI: [10.3389/fphar.2020.01083](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01083).
- 22 Russell J, Du Toit EF, Peart JN, et al. Myocyte membrane and microdomain modifications in diabetes: determinants of ischemic tolerance and cardioprotection[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 155. DOI: [10.1186/s12933-017-0638-z](https://doi.org/10.1186/s12933-017-0638-z).
- 23 Camara AKS, Zhou Y, Wen PC, et al. Mitochondrial VDAC1: a key gatekeeper as potential therapeutic target[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 460. DOI: [10.3389/fphys.2017.00460](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00460).
- 24 Ding Y, Zhou Y, Ling P, et al. Metformin in cardiovascular diabetology: a focused review of its impact on endothelial function[J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9376–9396. DOI: [10.7150/thno.64706](https://doi.org/10.7150/thno.64706).
- 25 Pang B, Dong G, Pang T, et al. Advances in pathogenesis and treatment of vascular endothelial injury-related diseases mediated by mitochondrial abnormality[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1422686. DOI: [10.3389/fphar.2024.1422686](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1422686).
- 26 Zhang X, Wu X, Hu H, et al. DT-010 exerts cardioprotective effects by regulating the crosstalk between the AMPK/PGC-1 α pathway and ERp57[J]. *Cardiovasc Ther*, 2023, 2023: 8047752. DOI: [10.1155/2023/8047752](https://doi.org/10.1155/2023/8047752).
- 27 Zheng RF, Kader K, Liu DW, et al. A network pharmacology approach to decipher the mechanism of total flavonoids from *Dracocephalum Moldavica* L. in the treatment of cardiovascular diseases[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 15. DOI: [10.1186/s12906-023-04316-x](https://doi.org/10.1186/s12906-023-04316-x).
- 28 Su X, Zhou M, Li Y, et al. Mitochondrial damage in myocardial ischemia/reperfusion injury and application of natural plant products[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8726564. DOI: [10.1155/2022/8726564](https://doi.org/10.1155/2022/8726564).
- 29 Piamsiri C, Maneechote C, Chattipakorn SC, et al. Therapeutic potential of gasdermin D-mediated myocardial pyroptosis in ischaemic heart disease: expanding the paradigm from bench to clinical insights[J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(3): e70357. DOI: [10.1111/jcmm.70357](https://doi.org/10.1111/jcmm.70357).
- 30 Bonora M, Wieckowski MR, Sinclair DA, et al. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: therapeutic potential and obstacles[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16: 33–55. DOI: [10.1038/s41569-018-0074-0](https://doi.org/10.1038/s41569-018-0074-0).
- 31 Chen C, Dai G, Fan M, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes and myocardial ischemia: from molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 277. DOI: [10.1186/s12967-025-06262-3](https://doi.org/10.1186/s12967-025-06262-3).
- 32 Wang C, Wu Y, Gong B, et al. Dalbergia odorifera trans-nerolidol protects against myocardial ischemia via downregulating cytochrome- and caspases-signaling pathways in isoproterenol-induced rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2251. DOI: [10.3390/ijms26052251](https://doi.org/10.3390/ijms26052251).
- 33 Peng JF, Zhao XN, Zhang M, et al. Punicalagin attenuates ventricular remodeling after acute myocardial infarction via regulating the NLRP3/caspase-1 pathway[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 963–972. DOI: [10.1080/13880209.2023.2224403](https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2224403).
- 34 Zhao Y, Tan M, Yin Y, et al. Comprehensive macro and micro views on immune cells in ischemic heart disease[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(12): e13725. DOI: [10.1111/cpr.13725](https://doi.org/10.1111/cpr.13725).
- 35 Chen TJ, Yeh YT, Peng FS, et al. S100A8/A9 enhances immunomodulatory and tissue-repairing properties of human amniotic mesenchymal stem cells in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11175. DOI: [10.3390/ijms222011175](https://doi.org/10.3390/ijms222011175).
- 36 Sharapov S, Timoshchuk A, Zaytseva O, et al. A genome-wide association study in 10,000 individuals links plasma N-glycome to liver disease and anti-inflammatory proteins[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 5525. DOI: [10.1038/s41467-025-60431-y](https://doi.org/10.1038/s41467-025-60431-y).
- 37 Wilhelm LP, Wendling C, Védie B, et al. STARD3 mediates endoplasmic reticulum-to-endosome cholesterol transport at membrane contact sites[J]. *EMBO J*, 2017, 36(10): 1412–1433. DOI: [10.15252/embj.201695917](https://doi.org/10.15252/embj.201695917).
- 38 Wang F, Jin W, Wang T, et al. Suppressing glycerol-3-phosphate phosphatase and enhancing glycerol-3-phosphate shuttle flux crucial for high-efficiency fatty acid production in the fast-growing oleaginous schizochytrium[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(45): e10021. DOI: [10.1002/adv.202510021](https://doi.org/10.1002/adv.202510021).
- 39 Yang Y, Li M, Pan L, et al. Inhibition of dynamin-related protein 1-dependent mitochondrial fission ameliorates apical periodontitis by attenuating NLRP3 inflammasome-mediated M1 macrophage polarisation[J]. *Int Dent J*, 2025, 75(4): 100853. DOI: [10.1016/j.identj.2025.100853](https://doi.org/10.1016/j.identj.2025.100853).
- 40 Yang Y, Tian Y, Hu S, et al. Extract of Sheng-Mai-San ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure by modulating Ca²⁺-calcineurin-mediated Drp1 signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1825. DOI: [10.3390/ijms18091825](https://doi.org/10.3390/ijms18091825).
- 41 Zhang S, Che L, He C, et al. Drp1 and RB interaction to mediate mitochondria-dependent necroptosis induced by cadmium in hepatocytes[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 523. DOI: [10.1038/s41419-019-1730-y](https://doi.org/10.1038/s41419-019-1730-y).
- 42 Wang A, Zhao W, Yan K, et al. Investigating the cardioprotective effects of Fuzheng Yangxin recipe based on network pharmacology and experimental evaluation[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1004929. DOI: [10.3389/fphar.2022.1004929](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1004929).
- 43 Pham LTT, Mangmool S, Parichatikanond W. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: guardians against mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in heart diseases[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2024, 7(11): 3279–3298. DOI: [10.1021/acsp.4c00240](https://doi.org/10.1021/acsp.4c00240).
- 44 Chen L, Winger AJ, Knowlton AA. Mitochondrial dynamic changes in health and genetic diseases[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(11): 7053–7062. DOI: [10.1007/s11033-014-3663-y](https://doi.org/10.1007/s11033-014-3663-y).
- 45 Wang XB, Qi LL, Wang JM, et al. Regulation of mitochondrial dynamics and function by melatonin type 1 receptor in parkinson's disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 83(1): 14. DOI: [10.1007/s00018-025-05995-0](https://doi.org/10.1007/s00018-025-05995-0).
- 46 Wang M, Wang RY, Zhou JH, et al. Calendulose E ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury through regulation of AMPK and mitochondrial OPA1[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020,

- 2020: 2415269. DOI: [10.1155/2020/2415269](https://doi.org/10.1155/2020/2415269).
- 47 Du J, Li H, Song J, et al. AMPK activation alleviates myocardial ischemia–reperfusion injury by regulating Drp1-mediated mitochondrial dynamics[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 862204. DOI: [10.3389/fphar.2022.862204](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.862204).
- 48 Yang H, Xue W, Ding C, et al. Vitexin mitigates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by regulating mitochondrial dysfunction via Epac1–Rap1 signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9921982. DOI: [10.1155/2021/9921982](https://doi.org/10.1155/2021/9921982).
- 49 Qi Z, Zhang Y, Qi S, et al. Salidroside inhibits HMGB1 acetylation and release through upregulation of SirT1 during inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 9821543. DOI: [10.1155/2017/9821543](https://doi.org/10.1155/2017/9821543).
- 50 Zhao D, Sun X, Lv S, et al. Salidroside attenuates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury via promotion of the AMPK/SIRT1 pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(6): 2279–2290. DOI: [10.3892/ijmm.2019.4153](https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4153).
- 51 Xu F, Xu J, Xiong X, et al. Salidroside inhibits MAPK, NF- κ B, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress via SIRT1 activation[J]. *Redox Rep*, 2019, 24(1): 70–74. DOI: [10.1080/13510002.2019.1658377](https://doi.org/10.1080/13510002.2019.1658377).
- 52 Stepanik K, Jarzab A, Niedzwiedek R, et al. *In vivo* insights into the role of astragaloside IV in preventing and treating civilization diseases: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9): 4250. DOI: [10.3390/ijms26094250](https://doi.org/10.3390/ijms26094250).
- 53 Du XQ, Shi LP, Chen ZW, et al. Astragaloside IV ameliorates isoprenaline-induced cardiac fibrosis in mice via modulating gut microbiota and fecal metabolites[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 836150. DOI: [10.3389/fcimb.2022.836150](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.836150).
- 54 Wu S, Wen F, Zhong X, et al. Astragaloside IV ameliorate acute alcohol-induced liver injury in mice *via* modulating gut microbiota and regulating NLRP3/caspase-1 signaling pathway[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 2216942. DOI: [10.1080/07853890.2023.2216942](https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2216942).
- 55 Wu B, Feng JY, Yu LM, et al. Icaritin protects cardiomyocytes against ischaemia/reperfusion injury by attenuating sirtuin 1-dependent mitochondrial oxidative damage[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(21): 4137–4153. DOI: [10.1111/bph.14457](https://doi.org/10.1111/bph.14457).
- 56 Teng F, Li G, Liu Z, et al. The comparative study on expression of SIRT1 signal transduction by Xuefuzhuyu Capsule[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 537014. DOI: [10.1155/2014/537014](https://doi.org/10.1155/2014/537014).
- 57 Swang GP, Guo Z. To analyze the mechanism of SalB regulating SIRT1 to inhibit NLRP3 and its ameliorative effect on tubulogastric junction tumor lesions complicated with myocardial injury[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 6560693. DOI: [10.1155/2022/6560693](https://doi.org/10.1155/2022/6560693).
- 58 Fang C, Xu H, Yuan L, et al. Natural compounds for SIRT1-mediated oxidative stress and neuroinflammation in stroke: a potential therapeutic target in the future[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1949718. DOI: [10.1155/2022/1949718](https://doi.org/10.1155/2022/1949718).
- 59 Yan X, Yu A, Zheng H, et al. Calycosin-7-O- β -D-glucoside attenuates OGD/R-induced damage by preventing oxidative stress and neuronal apoptosis via the SIRT1/FOXO1/PGC-1 α pathway in HT22 cells[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 8798069. DOI: [10.1155/2019/8798069](https://doi.org/10.1155/2019/8798069).
- 60 Chen S, Liu X, Zhou X, et al. Atractylenolide-I prevents abdominal aortic aneurysm formation through inhibiting inflammation[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1486072. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1486072](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1486072).
- 61 Pan D, Chen PF, Zhang H, et al. Mitochondrial quality control: a promising target of traditional Chinese medicine in the treatment of cardiovascular disease[J]. *Pharmacological Res*, 2025, 215: 107712. DOI: [10.1016/j.phrs.2025.107712](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107712).
- 62 Xie Z, Lin M, He X, et al. Chemical constitution, pharmacological effects and the underlying mechanism of atractylenolides: a review[J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 3987. DOI: [10.3390/molecules28103987](https://doi.org/10.3390/molecules28103987).
- 63 Wuyunsiqin, Bai T, Yang D, et al. Mongolian medicine Wulanwendusu-11 alleviates myocardial ischemia–reperfusion injury by modulating the intestinal microbiota and associated metabolic pathways[J]. *Front Microbiol*, 2026, 16: 1693472. DOI: [10.3389/fmicb.2025.1693472](https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1693472).
- 64 Li B, Du M, Gao W. Global research hotspots and trends of Buyang Huanwu decoction: a visual analysis of the literature based on CiteSpace[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(45): e40457. DOI: [10.1097/MD.00000000000040457](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040457).
- 65 Xiao N, Gao J, Yang Y, et al. Buyang Huanwu decoction attenuates vascular aging by suppressing the pathway of neutrophil extracellular trap formation via modulation of the HMGB1/TLR4/p38 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 362: 121315. DOI: [10.1016/j.jep.2026.121315](https://doi.org/10.1016/j.jep.2026.121315).
- 66 Wu L, Fan Z, Gu L, et al. QiShenYiQi dripping pill alleviates myocardial ischemia-induced ferroptosis via improving mitochondrial dynamical homeostasis and biogenesis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 308: 116282. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116282](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116282).
- 67 Du C, Yu Y, Li M, et al. Bridging tradition and modernity: mitochondrial dynamics as a traditional Chinese medicine therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Chin Med*, 2026, 21(1): 65. DOI: [10.1186/s13020-025-01225-8](https://doi.org/10.1186/s13020-025-01225-8).
- 68 Gong D, Yuan T, Wang R, et al. Network pharmacology approach and experimental verification of Dan-Shen decoction in the treatment of ischemic heart disease[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 69–79. DOI: [10.1080/13880209.2022.2152059](https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2152059).
- 69 陈舜让, 王清海. 黄芪注射液加自拟心福口服液治疗急性病毒性心肌炎的疗效观察[J]. *中药材*, 2004, 27(11): 887–888. [Chen SR, Wang QH. Observation on the therapeutic effect of astragalus injection combined with self-made Xinfu oral liquid on acute viral myocarditis[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2004, 27(11): 887–888.] DOI: [10.13863/j.issn1001-4454.2004.11.044](https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2004.11.044).
- 70 Neal ML, Boyle AM, Budge KM, et al. The glycoprotein GPNMB attenuates astrocyte inflammatory responses through the CD44 receptor[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 73. DOI: [10.1186/s12974-018-1100-1](https://doi.org/10.1186/s12974-018-1100-1).

收稿日期: 2026年04月06日 修回日期: 2026年05月06日
本文编辑: 李阳 洗静怡