

• 综 述 •

中医药调控 Wnt 信号通路治疗心肌缺血再灌注损伤的研究进展*

陈鹏飞 综述,任家孚,阿 荣[△]审校

(内蒙古医科大学附属医院,内蒙古,呼和浩特 010030)

[摘 要] 目前,急性心肌梗死发病率逐年上升。急性心肌梗死患者经冠状动脉(冠脉)血流再通后会出现心肌缺血再灌注损伤(MIRI),进一步加重损伤,导致患者生活质量下降。因此,减轻 MIRI 成为治疗心血管疾病迫切需要被解决的问题之一。中医药在治疗 MIRI 方面具有多通路、多靶点等优势,能为减轻 MIRI 提供新思路。Wnt 信号通路与 MIRI 的发生发展密切相关,其可以通过调控炎症反应、细胞凋亡、氧化应激、自噬等改善 MIRI。该文综述了中医药通过调控 Wnt 信号通路减轻 MIRI 的研究进展,以期为 MIRI 的治疗提供一定理论基础。

[关键词] Wnt 信号通路; 中医药; 心肌缺血再灌注损伤; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.028

中图法分类号:R285.5

文章编号:1009-5519(2024)15-2651-06

文献标识码:A

Research progress on the regulation of Wnt signaling pathway by traditional Chinese medicine in the treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury*

CHEN Pengfei, REN Jiafu, A Rong[△]

(Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010030, China)

[Abstract] At present, the incidence rate of acute myocardial infarction is increasing year by year. Patients with acute myocardial infarction may experience myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) after reperfusion of coronary blood flow, which further exacerbates the injury and leads to a decrease in the patient's quality of life. Therefore, reducing MIRI has become one of the urgent issues that need to be addressed in the treatment of cardiovascular diseases. Traditional Chinese medicine has the advantages of multiple pathways and targets in the treatment of MIRI, which can provide new ideas for alleviating MIRI. The Wnt signaling pathway is closely related to the occurrence and development of MIRI, and it can improve MIRI by regulating inflammatory response, cell apoptosis, oxidative stress, autophagy, and other factors. The article reviews the research progress of traditional Chinese medicine in alleviating MIRI by regulating the Wnt signaling pathway, in order to provide a theoretical basis for the treatment of MIRI.

[Key words] Wnt signaling pathway; Traditional Chinese Medicine; Myocardial ischemia-reperfusion injury; Review

近年来随着人们生活水平的提升和人口老龄化的日益严重,我国急性心肌梗死的发病率逐年上升^[1-3]。解决急性心肌梗死最直接有效的方式就是冠状动脉(冠脉)血流再通,如冠脉溶栓、经皮冠脉支架植入术等,但大量患者经过治疗后仍会出现心血管不良事件,如心肌损伤进一步扩大、心肌机械性破坏、心力衰竭及恶性心律失常等^[4]。而导致心脏损伤进一步增加的原因可能是冠脉再通导致的心肌缺血再灌注损伤(MIRI)。MIRI 是指冠脉急性阻塞后,经过治疗后冠脉重新开通,而心肌组织损伤反而呈加重的病

理生理现象^[5],其具体机制复杂,涉及多个病理生理过程,包括细胞自噬、钙超载、氧化应激、凋亡、炎症反应等。因此,改善 MIRI 成为治疗心血管疾病迫切需要解决的问题之一。Wnt 是机体内重要的信号通路之一,参与细胞的增殖、分化、凋亡及控制细胞定位等生理过程,根据其所表达蛋白的信号转导机制不同,分为 Wnt/ β -连环素(β -catenin)信号通路、Wnt/ Ca^{2+} 信号通路、Wnt/平面细胞极性(PCP)信号通路。目前相关研究发现,Wnt 信号通路在 MIRI 的发生发展中发挥着重要作用。本文介绍了 Wnt 信号通路及其在

* 基金项目:内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY23143);内蒙古医科大学附属医院院级科研项目(2023NYFYGG020)。

[△] 通信作者, E-mail: arong0308@126.com。

MIRI 中发挥的作用,并综述了中医药通过调控 Wnt 信号通路改善 MIRI 的研究进展,以期对 MIRI 的治疗提供一定的理论基础。

1 Wnt 信号通路机制概括及与 MIRI 的关系

Wnt 信号通路是机体重要的调控信号通路之一,参与细胞的增殖、分化及凋亡等过程。此信号通路涉及肿瘤、免疫系统、神经系统、心血管系统等多种疾病的病理生理机制。Wnt 信号通路主要由 Wnt 蛋白、细胞膜上受体、胞质内信号转导、核内转录调控等部分构成,根据其下游蛋白信号的不同,可分为经典通路和非经典通路,前者指 Wnt/ β -catenin 信号通路,后者包括 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路、Wnt/PCP 信号通路。Wnt/ β -catenin 信号通路常参与基因表达的调控,Wnt/ Ca^{2+} 信号通路参与细胞内 Ca^{2+} 水平的调控,Wnt/PCP 信号通路参与细胞骨架的调控^[6-7]。

1.1 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路作为 Wnt 经典通路,常调控细胞的基因表达。当体内 Wnt 配体缺乏时,胞质内糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)能使 β -catenin 磷酸化,磷酸化的 β -catenin 又经泛素-蛋白酶体途径被降解。当受到相关细胞外刺激后,Wnt 配体与卷曲蛋白受体(Frizzled)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 结合,并活化蓬松蛋白(DVL)。活化的 DVL 能抑制由结直肠腺瘤性息肉基因、轴蛋白(Axin)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、 β -catenin 形成的降解复合体对 β -catenin 的降解,破坏其稳定性,并使 β -catenin 从降解复合体中解离及胞质中 β -catenin 水平升高,继而转入核内与 T 细胞转录因子/淋巴样增强因子(LEF)相互作用,活化下游靶基因的表达^[8-10],如下游靶基因 c-myc、细胞周期素 D1(CyclinD1)、LEF1 等。c-myc 参与细胞凋亡,CyclinD1 可以促进细胞增殖,而 LEF1 是 Wnt/ β -catenin 通路中的关键核因子,能调控细胞的增殖和存活,且在淋巴细胞生成中发挥重要作用。

OMONIGHO 等^[11]在正常鼠成体心脏中发现,Wnt/ β -catenin 信号通路中相关蛋白的活性在血管和血管周围组织中高表达,而在心肌组织中呈低表达。在冠脉结扎后的缺血再灌注损伤心肌组织中,Wnt/ β -catenin 表达明显减少^[12-13],B 细胞淋巴瘤基因-2(Bcl-2)蛋白水平下降,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、Bcl-2 相关的 X 蛋白(Bax)水平升高,心肌损伤加重,心肌梗死面积增大^[14-16]。由于长时间缺血导致线粒体损伤,三磷酸腺苷(ATP)生成减少,细胞色素氧化酶系统功能失调,电子链受损,超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性减少,同时产生并积累大量活性氧(ROS)^[17-18],使线粒体呼吸功能受到抑制,且 ROS 与不饱和脂肪酸作用,引发脂质过氧化,使膜结构受损,破坏细胞膜屏障功能。由于线粒体功能障碍、DNA 和蛋白质的氧化

修饰等损伤,最终导致肌细胞死亡^[19-20]。既往研究中发现,特异性使用 Wnt 阻断剂后,缺血再灌注损伤中心肌酶水平升高,促凋亡相关蛋白 Bax、凋亡蛋白 Caspase-3 水平升高,抗凋亡相关蛋白 Bcl-2 表达下降,过表达的 Bax 在线粒体膜上形成同源二聚体,使线粒体膜通透性增加,最终导致细胞凋亡^[21-25]。而人为增加 Wnt 配体后,Bax、Caspase-3 表达下降,Bcl-2 表达增加。Bcl-2 与 Bax 形成异源二聚体,从而拮抗 Bax 的促凋亡效应,减少心肌损害^[26]。该通路还能通过抑制炎症因子过表达,下调 ROS 水平,从而减轻线粒体损伤,抑制心肌细胞死亡,减少心肌组织损伤。

1.2 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路由 Wnt 配体、frizzled 受体、G 蛋白、DVL、磷脂酶 C(PLC)、三磷酸肌醇(IP3)、二酰基甘油(DAG)、蛋白激酶 C(PKC)等构成。当 Wnt 配体与胞膜上 frizzled 受体结合后,能使 G 蛋白和 DVL 活化,并能够激活 PLC。而活化的 PLC 可水解磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸,生成 IP3 和 DAG。IP3 可诱导 Ca^{2+} 从内质网释放,且其作为 Ca^{2+} 通道激活剂,使细胞膜上钙离子通道开放及 Ca^{2+} 内流增加,最终使胞质内 Ca^{2+} 水平升高。DAG 可激活 PKC,进而激活细胞质中的酶,调控细胞磷酸化的级联系统与释放核因子- κ B(NF- κ B),参与调节膜结构、调节转录、介导免疫应答、调节细胞生长等生化反应并增加胞质内 Ca^{2+} 水平。DAG 又可激活 Na^{+} - Ca^{2+} 交换蛋白增加 Na^{+} - Ca^{2+} 交换,进一步增加胞质内 Ca^{2+} 水平,而水平逐渐升高的 Ca^{2+} 又会使 PKC 活化,进一步增加 Ca^{2+} 水平。 Ca^{2+} 与活化的 PKC 均可激活钙调蛋白依赖性激酶 II^[27-28]、钙调神经磷酸酶等,使 T 细胞核因子(NFAT)活化,而活化的 NFAT 进一步调控下游靶基因的表达^[29],如凋亡相关基因 Fas 蛋白配体和 Bcl-XL,并且能与激活蛋白-1 发挥协同作用形成转录复合体,调节细胞功能^[30]。

心肌缺血再灌注时,Wnt/ Ca^{2+} 信号通路激活,肌浆网或内质网中储存的 Ca^{2+} 释放,引起 Ca^{2+} 内流,使胞质中 Ca^{2+} 水平上升。而胞质内高水平的 Ca^{2+} 会降解细胞内多种功能酶,如磷脂酶、溶酶体、蛋白酶、核酸酶等,损伤细胞正常生理功能^[31]。心肌长时间缺血会导致心肌细胞线粒体损伤,产生并积累大量 ROS^[17-18],促使线粒体内膜的渗透性转导孔(PTP)开放,使细胞内 ROS 产生增加、细胞内 Ca^{2+} 水平升高,使线粒体氧化、磷酸化功能进一步受损,加重 ATP 合成障碍,导致细胞死亡^[19-20]。Wnt/ Ca^{2+} 信号通路激活后,高水平的 Ca^{2+} 会进一步加重线粒体损伤,使线粒体功能恶性循环,最终导致细胞死亡。同时,胞质内 Ca^{2+} 水平增加还会介导炎症反应,诱导炎症因子表达^[32],如白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。而炎症因子可进一步活化丝裂原活化蛋白激酶、NF- κ B 等炎症信号通路,直接损伤细胞,引

起大量中性粒细胞聚集,黏附在血管内皮细胞上,最终导致微循环血管堵塞,出现无复流现象,从而加重心肌损伤。

1.3 Wnt/PCP 信号通路与 MIRI 在 Wnt/PCP 信号通路中,Wnt 配体与细胞表面的 Frizzled 受体结合后活化 DVL,进而活化胞质内蓬松蛋白相关形态形成活化因子-1(Daam1)、PKC 相关激酶(RAC),而 Daam1 可激活 Rho 蛋白和 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)^[33]。RAC 可激活丝裂原活化蛋白激酶和丝裂原活化蛋白激酶,并进一步激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)。ROCK 和 JNK 激活下游目的基因转录,发挥细胞骨架重排的作用^[34-35]。

Wnt/PCP 信号通路活化后激活 Rho 和 ROCK 蛋白。活化 ROCK 是 Rho 的效应物,主要分为 ROCK1 和 ROCK2,其中 ROCK1 主要存在于心脏、肺等组织中,ROCK2 主要表达于大脑、脊髓和肌肉中^[36]。目前研究发现,Rho-ROCK 信号通路在 MIRI 中发挥关键作用,可能与炎症和氧化应激调节有关^[37]。在 MIRI 的心肌组织中,Wnt/PCP 信号通路被激活,下游 Rho-ROCK 通路相关蛋白表达增加^[36],导致炎症因子及氧化应激产物等表达增加,最终导致细胞损伤加重。而且,Wnt/PCP 信号通路与 Wnt/ β -catenin 信号通路相互拮抗,竞争性抑制 β -catenin 表达,降低其心肌保护作用,加重心肌损伤^[38]。

2 中医药调控 Wnt 信号通路治疗 MIRI

由于 MIRI 所导致的心血管不良事件逐年上升,所以寻找治疗并减轻 MIRI 的有效药物变得十分迫切。中医认为,MIRI 多归属于“胸痹”“真心痛”“心悸”等范畴,主要是由于气虚血瘀、阳气亏虚、痰瘀互结、阳衰阴盛、浊毒内侵、热毒血瘀等病机引起^[39]。目前已有多项研究证明,中医药具有多靶点、多层次、多维度改善 MIRI 的功效,其可能是通过 Wnt 信号通路来调控相关靶基因的表达,从而减轻 MIRI,保护心肌组织。

2.1 中药复方

2.1.1 参附注射液 参附注射液是提取红参、附片的有效成分加工制备而成,具有回阳救逆、温通心脉、益气温阳等多种作用。有研究表明,参附注射液有保护血管内皮、降低细胞膜氧化程度、减轻炎症反应^[40]、改善微循环、增加冠脉血流^[41]、抗凋亡^[42]、改善钙超载^[43]等功能。苏天生等^[44]通过构建 MIRI 大鼠模型时发现,参附注射液可以显著减轻 MIRI,降低氧化应激指标丙二醛(MDA)、ROS 水平,增加 SOD 水平,且各治疗组中大鼠心肌组织 Wnt/ β -catenin 水平低于 MIRI 组,各组氧化应激指标与 Wnt/ β -catenin 信号通路关键蛋白呈统一趋势变化。提示参附注射液通过抑制氧化应激,改善 MIRI,减轻心肌细胞损伤,且其可能通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥保护心肌

作用。

2.1.2 活络效灵丹 张锡纯编写的《医学衷中参西录》中记载的活血化瘀代表方之一为活络效灵丹,其具有活血祛瘀、通络止痛等作用,主治经络受阻、气血凝滞^[45]。目前,有研究表明,在大鼠离体 MIRI 模型中给予活络效灵丹治疗后,可改善了多项指标,如心率(HR)、左室舒张压(LVDP)、左室压力最大上升速率(+dp/dtmax)和左室压力最大下降速率(-dp/dtmax),同时可降低肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、MDA、ROS 水平,增加 SOD 水平。与 Wnt 激动剂组比较,活络效灵丹+Wnt 激动剂组中 HR、LVDP、+dp/dtmax、-dp/dtmax 等血流动力学参数有不同程度提高。给予 Wnt 信号通路阻断剂 Dickkopf-1 后,活络效灵丹+阻断剂组较单纯阻断剂组能使 Wnt 信号通路下游蛋白 GSK-3 β 水平升高,改善 MIRI 所致的心律减慢、心功能不全,提高清除氧自由基的能力,减少心肌损伤^[46]。

2.1.3 头赤石脂丸 《金匱要略》中记载的乌头赤石脂丸,主治“心痛彻背,背痛彻心,寒凝心脉,手足不温”,主要由乌头、附子、干姜、蜀椒、赤石脂 5 味药组成,可驱寒浊而降逆,护心君而止痛。蜀椒^[47]、川乌^[48]、干姜^[49]、赤石脂^[50]具有抗炎、抗氧化、抗栓、抑制血小板聚集等作用,附子可抗心力衰竭、避免心室重塑^[51]。肖钰雪等^[52]通过制备 MIRI 大鼠模型,采用低、中、高剂量乌头赤石脂丸给予 MIRI 大鼠灌胃后发现,乌头赤石脂丸能够改善 MIRI,且 GSK-3 β 蛋白表达水平也呈剂量依赖性。作为 Wnt/ β -catenin 信号通路中的重要蛋白之一,GSK-3 β 能够调控细胞凋亡、自噬等过程,并且 GSK-3 β 蛋白还能够影响线粒体 PTP 通道,调节 Ca²⁺、ROS 的释放,可以有效干预 MIRI。

2.2 单味中药有效成分

2.2.1 龙血竭总黄酮 血竭是一种传统名贵中药,始载于《唐本草》^[53],其主要成分为龙血竭总黄酮^[54],包括黄酮、二氢黄酮、查耳酮、二氢查耳酮、黄烷等 20 多种化合物^[55],具有活血化瘀、定痛止血等功效。龙血竭总黄酮在治疗心肌缺血再灌注损伤、脑血管后遗症、冠心病等的作用已经取得广泛共识。有研究表明,在大鼠 MIRI 模型中,龙血竭总黄酮能降低 Caspase-3 蛋白水平,减少细胞凋亡^[56]。而梁根诚等^[57]通过制备 MIRI 大鼠模型时发现,MIRI 组、Wnt 抑制剂(IWR-1)组及龙血竭总黄酮+Wnt 抑制剂组 Wnt 蛋白水平均低于龙血竭总黄酮组。提示龙血竭总黄酮通过激活 Wnt 通路,改善心肌细胞凋亡,减轻 MIRI。在大鼠 MIRI 模型中,龙血竭总黄酮能显著增加血清血管内皮生长因子(VEGF)水平,促进下血管生成。龙血竭总黄酮可降低大鼠全血黏度、血浆黏度,抑制血小板聚集,发挥抗凝、改善微循环的作用,

并且还能增强 SOD 活性,降低 MDA 水平,减少炎症因子的释放,抑制氧化应激及炎症反应,从而护心肌细胞组织^[58-59]。

2.2.2 白芍总苷 传统中药白芍具有养血、柔肝、敛阴、收汗、缓急止痛等功效。据《本经》记载,白芍主邪气腹痛、除血痹、破坚积寒热、止痛、利小便、益气。白芍总苷的有效成分为芍药苷、羟基芍药苷、苯甲酰芍药苷、芍药内酯苷、芍药花苷等,其中芍药苷含量占总苷的 90% 以上。有研究发现,白芍总苷可以扩张冠脉,增加冠脉流量,抗血小板聚集,减轻炎症反应,减少炎细胞的浸润,且不同水平的白芍总苷均能调节 Wnt/ β -catenin、p-GSK-3 β 蛋白表达,下调心肌组织内质网凋亡因子 Caspase-12 表达,降低损伤心肌细胞凋亡率,减少 MIRI 大鼠心肌细胞凋亡,从而保护心肌^[60-61]。

2.2.3 异槲皮素 异槲皮素作为天然的黄酮苷,属黄酮类,存在于许多植物的花、叶、果实中,能在降低血压、增强毛细血管抵抗力、减少毛细血管脆性、扩张冠脉、增加冠脉血流量和降血脂等方面发挥作用^[62-63]。在 H9C2 心肌细胞模型中,异槲皮素预处理能减轻心肌细胞损伤,降低心肌细胞上清液中 LDH、CK 及 Caspase-9、Caspase-3 水平,下调心肌组织中 Bax 表达,增加 Bcl-2 水平,使心肌细胞凋亡水平显著下降。异槲皮素还能改善线粒体的通透性,调节氧化应激,降低 MDA、ROS 水平,增加 SOD 水平,减轻心肌细胞损伤。而在过表达 Wnt 信号通路下游 Axin 蛋白后,心肌细胞中 β -catenin 表达下降,MDA、ROS 水平上升,SOD 水平下降,心肌细胞氧化反应增加,从而导致细胞损伤加重。因此,异槲皮素能抑制氧化应激反应,减少心肌细胞凋亡,改善线粒体氧化呼吸功能,保护心肌细胞,并且其可能是通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥上述保护心肌组织的作用^[64]。

2.2.4 白藜芦醇 白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物,可由葡萄叶及葡萄皮合成,具有抗氧化、抗炎、抗癌及心血管保护等作用,可以抑制血小板形成血块黏附于血管壁,还能调节血液中胆固醇水平。吴翔^[65]研究发现,在 H9C2 心肌缺氧/复氧模型中,Wnt5a、Frizzled-2 蛋白水平升高,细胞内 Ca^{2+} 释放增加,心肌细胞损伤加重。通过 Frizzled-2 基因转染心肌细胞后,Frizzled-2 和 Wnt 基因及蛋白水平显著上调,胞质内 Ca^{2+} 水平显著升高,心肌细胞损伤加重^[66]。使用白藜芦醇处理能有效抑制 Frizzled-2 和 Wnt 表达,显著降低胞质内 Ca^{2+} 水平,使心肌细胞损伤减轻^[67]。提示白藜芦醇通过调控 Wnt 信号通路,改善心肌细胞钙超载,减轻心肌细胞损伤。

2.2.5 人参皂苷类 人参皂苷类具有清除氧自由基、降低细胞膜氧化程度、减轻炎症反应、保护血管内皮等药理活性。有研究表明,在大鼠 MIRI 体内模型

中,用人参皂苷类预处理能降低血清中 IL-1 β 、TNF- α 、MDA、ROS 水平,下调炎症因子表达,增加 SOD 水平,减少心肌损伤^[68-69]。其作用机制可能是人参皂苷类通过调节 Wnt/ β -catenin 通路,抑制炎症反应、氧化应激,减轻 MIRI,从而保护心肌组织。

3 小结与展望

MIRI 的病理生理机制涉及多方面,且 Wnt 信号通路在其中扮演着重要角色。改善 MIRI 的作用机制可能是激活 Wnt 信号通路,调控下游靶基因表达,进而抑制炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和钙超载等。目前已有研究发现,中医药在一定程度上能减轻 MIRI。且多项研究发现,中医药改善 MIRI 的作用机制复杂,可能涉及多条信号通路。本文综述了 Wnt 信号通路与 MIRI 的联系,进而总结了多种中医药减轻 MIRI 的作用机制及 Wnt 信号通路在其中发挥的作用,以期对中医药治疗并改善 MIRI 提供一定的理论依据。但是,目前的研究仍存在许多不足,中医药通过调控 Wnt 信号通路改善 MIRI 的研究多以动物实验及细胞实验为主,缺乏临床研究数据。而且,调控 Wnt 信号通路治疗 MIRI 的中药多以中药单体为主,针对靶点的复方研究较少见。因此,需要聚焦实验研究与临床实践的结合,从多层面、多维度揭示中医药药物药效、药理的作用机制。

参考文献

[1] 丁贤彬,曾永胜,毛德强,等. 2017 年重庆市急性心肌梗死发病死亡特征分析[J]. 现代预防医学, 2019,46(17):3256-3259.

[2] 王德征,沈成凤,张颖,等. 天津市 15 年急性心肌梗死发病率变化趋势分析[J]. 中华心血管杂志, 2017,45(2):154-159.

[3] JAMES S L, ABATE D G, ABATE K H, et al. Global, regional, and National incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2018,392(10159):1789-1858.

[4] PETERSON D E, SHAH R B, PARSONS L, et al. Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarction in the national registry of myocardial infarction from 1990 to 2006 [J]. Am Heart J, 2008,156(6):56.

[5] OLIVA J. Proteasome and organs ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Mol Sci, 2017,19(1):88.

[6] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017,169(6):985-999.

- [7] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/ β -catenin signaling and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1192-1205.
- [8] SUN X, PENG X, CAO Y, et al. ADNP promotes neural differentiation by modulating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2984.
- [9] GRIMMINGER T, PERNHORS T K, SURGE S R, et al. Levetiracetam resistance: Synaptic signatures & corresponding promoter SNPs in epileptic hippocampi[J]. *Neurobiol Dis*, 2013(60): 115-125.
- [10] 刘德英, 雷芳, 谢苗莹, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路在癫痫疾病中的研究进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(3): 8-10.
- [11] OMONIGHO A, MEENA R, SERGEY R. Experimental myocardial infarction trigger factor scanning low signal and endothelial to interstitial metastasis[J]. *Dis Model Mech*, 2011(4): 469-483.
- [12] KAGA S, ZHAN L, ALTAF E, et al. Glycogen synthase kinase3 β / β -catenin axis promotes angiogenesis through activation of vascular endothelial growth factor signaling in endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(1): 138-147.
- [13] 赵琦峰, 杜杰, 吴国伟, 等. 经典 Wnt 信号通路调控对大鼠心肌梗死后心肌愈合的影响[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(8): 99-104.
- [14] ZHANG Y, YANG X, GE X H, et al. Puerarin attenuates neurological deficits via Bcl-2/Bax/cleaved caspase-3 and Sirt3/SOD2 apoptotic pathways in subarachnoid hemorrhage mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 726-733.
- [15] YOULE R J, STRASSER A. The BCL-2 protein family: Opposing activities that mediate cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(1): 47-59.
- [16] DONG Y, CHEN H, GAO J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136: 27-41.
- [17] DANIEL C S, AID? L T, ARIADNA G, et al. Ischemia/reperfusion Injury: Pathophysiology, current clinical management, and potential preventive approaches[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 88.
- [18] ZHOU M L, YU Y F, LUO A A, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: Therapeutics from a mitochondria-centric perspective[J]. *Cardiology*, 2021, 146(6): 781-792.
- [19] 卢紫君, 黄照河. 缺氧诱导因子 1 α 在心肌缺血再灌注损伤中作用的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(12): 27-30, 35.
- [20] JANG S, LEWIST S, POWERS C, et al. Elucidating mitochondrial electron transport chain supercomplexes in the heart during ischemia-reperfusion[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(1): 88.
- [21] 陈晓佳, 郭子傲, 郭金华, 等. 脂肪间充质干细胞外泌体对大鼠缺血/再灌注损伤心肌的作用及 Wnt3a/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(35): 28-31.
- [22] MAJIDINIA M, AGHAZADEH J, JAHANBANESFAHLANIR J, et al. The roles of Wnt/ β -catenin pathway in tissue development and regenerative medicine[J]. *Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5598-5612.
- [23] OZHAN G, WEIDINGER G. Wnt/ β -catenin signaling in heart regeneration[J]. *Cell Regen*, 2015, 4(1): 3-10.
- [24] LUO R, CHEN X P, MA H H, et al. Myocardial caspase-3 and NF- κ B activation promotes calpain-induced septic apoptosis: The role of Akt/eNOS/NO pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 222: 195-202.
- [25] ZIDAR N, JERA J, MAJA J, et al. Caspases in myocardial infarction[J]. *Adv Clin Chem*, 2007, 44: 1-33.
- [26] CZABOTAR P E, LESSENE G, STRASSER A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: Implications for physiology and therapy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(1): 49-63.
- [27] 孔令恒, 顾晓明, 南瑛, 等. 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 抑制剂 KN-93 加重大鼠离体心脏钙超载损伤[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(6): 832-836.
- [28] ZHAO Y, YANG H, MENG K, et al. Probing the Ca²⁺/CaM-induced secondary structural and conformational changes in calcineurin[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64: 453-457.
- [29] 申震, 朱付平, 黄勇, 等. Wnt/Ca²⁺ 信号通路在肢体缺血/再灌注损伤机制中的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(10): 1344-1347.
- [30] 陈静. NFAT 转录因子家族的结构和功能[J].

国外医学(免疫学分册),2000,23(6):331-334.

[31] PARADIS S,CHARLES A L,MEYER A,et al. Chronology of mitochondrial and cellular events during skeletal muscle ischemia-reperfusion [J]. Am J Physiol Cell Physiol,2016,310(11): 968-982.

[32] 邱之韵,王慧琳,夏慕超,等. 右美托咪定对心血管保护作用的研究进展[J]. 中国临床医学, 2022,29(1):111-117.

[33] LI F,CHONG Z Z,MAIESE K. Vital Elements of the Wnt-Frizzled Signaling Pathway in the Nervous System [J]. Curr Neurovasc Res, 2005,2(4):331-340.

[34] GOLDSTEIN B,TAKESHITA H,MIZUMOTO K,et al. Wsignals can function as positional cues in establishing cell polarity[J]. Dev Cell, 2006,10(3):391-396.

[35] KATOH M. Wnt/PCP signaling pathway and human cancer [J]. Oncol Rep, 2005, 14 (6) : 1583-1588.

[36] 谢骏,王媛媛,李聚鑫,等. 茯苓多糖调控 Rho-ROCK 信号通路对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞凋亡的影响和机制研究[J]. 中国中药杂志,2023,48(23):6434-6441.

[37] WANG Z,REN D,ZHENG P. The role of Rho/ ROCK in epileptic seizure-related neuronal damage[J]. Metab Brain Dis,2022,37(4):881.

[38] GAO C,CHEN Y G. Dishevelled: The hub of Wnt signaling[J]. Cell Signal,2010,22(5):717-727.

[39] 李睿,刘诗怡,纪树亮,等. 心肌缺血再灌注损伤中医辨证论治研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2024,30(1):145-151.

[40] 刘霞,艾飞,褚春薇,等. 参附注射液对内毒素休克模型大鼠肺组织炎症的改善作用及抗炎机制研究[J]. 中国药房,2019,30(11):1492-1497.

[41] 邓志杰,董子洵,刘家伟,等. 参附注射液综合评价研究[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(24): 3682-3692.

[42] 郑思道,吴红金,余少平,等. 参附注射液对实验性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡干预作用的研究 [J]. 中华中医药杂志,2012,27(11):2972-2975.

[43] 徐菲飞,彭成,王茁伉,等. 参附注射液对戊巴比妥钠致心衰模型心肌细胞膜 ATP 酶和相关离子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19 (7):196-199.

[44] 苏天生,卢静,肖章武,等. 参附注射液结合依达拉奉对心肌缺血再灌注损伤治疗效果的影响分析[J]. 中外医学研究,2022,20(25):165-169.

[45] 周鑫,李一铭,翁志伟,等. 活络效灵丹及其主要活性成分防治脑缺血的研究[J]. 中国中医急症, 2019,28(2):359-362.

[46] 贾汉旗. 活络效灵丹对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤 Wnt/ β -catenin 通路影响的研究[D]. 上海:上海中医药大学,2016.

[47] 李春丽. 花椒中的化学成分及其生物活性的研究[D]. 兰州:西北民族大学,2021.

[48] 荣宝山,黄凯丽,袁琳嫣,等. 乌头类药材化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国药事,2021,35 (8):932-947.

[49] 龙全江,徐雪琴. 干姜化学成分、药理作用及加工炮制研究文献分析[J]. 现代中药研究与实践,2015,29(1):82-83.

[50] 周灵君. 中药炉甘石、赤石脂炮制机理及效应评价研究[D]. 南京:南京中医药大学,2012.

[51] 洪洋,王琦,张勇. 附子入药方剂的现代研究进展[J]. 世界中医药,2020,15(23):3574-3579.

[52] 肖钰雪,史晓梅,谢璐璐,等. 乌头赤石脂丸对大鼠心肌缺血再灌注损伤自噬及 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(11):26-32.

[53] 孙胜利,宓鹤鸣,吴晔倩,等. 不同来源国产血竭的薄层色谱和紫外光谱鉴别[J]. 中草药,2002, 33(11):1033-1036.

[54] 方伟蓉,李运曼,邓嘉元. 龙血竭总黄酮对动物心肌缺血的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2005,10(9):1020-1024.

[55] 张庆云,朱辉,陈红英,等. 龙血竭研究进展[J]. 武警医学院学报,2004,13(1):69-71.

[56] 周尚,刘燕,罗文琳,等. 不同浓度龙血竭总黄酮对大鼠 MIRI 心肌细胞 PI3K/AKT 通路的影响 [J]. 右江民族医学院学报,2023,45(2):218-223.

[57] 梁根诚,李岳勇,李昇,等. 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠 Wnt/ β -catenin 蛋白表达的影响及其临床意义[J]. 右江医学,2023,51 (4):294-299.

[58] 张学娅,饶宇东,张颖,等. 滇药龙血竭对冠脉介入术后再狭窄的防治展望[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(4):19-20.

[59] 黄表华,刘燕,黄兰松,等. 龙血竭总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠血清因子 TNF- α 和 IL-6 的影响研究[J]. 右江医学,2021,49(6):405-411.