·述评·

中医药靶向调控线粒体质量控制系统治疗心搏骤停后心肌功能障碍的研究进展*

张园园[1]，陈济川[1]，赵御凯[2]，高媛[1]，赵禹墨[1]，李呈佳[1]，高晶[2]，
邵禹铭[1]，单宇思[1]，邢嘉豪[1]，陈会君[2]

1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040；2. 黑龙江中医药大学附属第二医院，黑龙江 哈尔滨 150040

摘要：线粒体质量控制（mitochondrial quality control，MQC）系统紊乱是心搏骤停后心肌功能障碍（post－arrest myocardial dysfunction，PAMD）疾病发展的关键因素。中医药可通过线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体能量代谢、钙超载、线粒体氧化应激、线粒体自噬与凋亡等机制靶向调控线粒体质量控制系统，防治心搏骤停后心肌功能障碍，疗效显著，具有多成分、多靶点、多层次的优势。靶向调控 MQC 以恢复细胞稳态已成为防治 PAMD 的重要研究方向。但目前该领域仍存在以下问题：MQC 系统中除主要途径外，其他调控机制尚不明确，有待深入探索；中医药干预 MQC 的研究仍处于起步阶段，药物作用靶点与机制尚未完全明确，需结合生物信息学、分子对接等技术进一步解析其多成分、多靶点调控机制；现有研究多基于动物或细胞实验，未来应加强临床转化研究，推动基础研究成果向临床治疗策略转化，为中医药防治 PAMD 提供更坚实的理论依据与实践支持。

关键词：心搏骤停后心肌功能障碍；线粒体质量控制；中医药；线粒体生物发生；线粒体动力学；线粒体能量代谢；钙超载；线粒体氧化应激；线粒体自噬与凋亡

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.12.404

中图分类号：R259.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)12－2581－07

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Targeting Mitochondrial Quality Control System for Treatment of Myocardial Dysfunction After Cardiac Arrest

ZHANG Yuanyuan[1]，CHEN Jichuan[1]，ZHAO Yukai[2]，GAO Yuan[1]，ZHAO Yumo[1]，LI Chengjia[1]，
GAO Jing[2]，SHAO Yuming[1]，SHAN Yusi[1]，XING Jiahao[1]，CHEN Huijun[2]

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin Heilongjiang China 150040；2. The Second Affiliated Hospital to Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin Heilongjiang China 150040

Abstract：Dysregulation of the mitochondrial quality control (MQC) system is a key factor in the development of post－arrest myocardial dysfunction (PAMD). Traditional Chinese medicine can target the regulation of the mitochondrial quality control system through mechanisms such as mitochondrial biogenesis，mitochondrial dynamics，mitochondrial energy metabolism，calcium overload，mitochondrial oxidative stress，and mitochondrial autophagy and apoptosis，thereby preventing and treating post－arrest myocardial dysfunction. The treatment is notable for its efficacy and advantages of multi－component，multi－target，and multi－level action. Targeting MQC to restore cellular homeostasis has become an important research direction for the prevention and treatment of PAMD. However，the following

* **基金项目**：2020 青年岐黄学者支持项目｛国中医药人教发〔2020〕7 号｝；黑龙江省自然科学基金项目（LH2021H087）；黑龙江省中医药管理局科研项目（ZYW2024－007，GY2022－12）

issues still exist in this field: In the MQC system, apart from the main pathways, other regulatory mechanisms remain unclear and require further investigation; research on TCM interventions in MQC is still in its early stages, with the drug targets and mechanisms not yet fully understood, necessitating further analysis of their multi – component and multi – target regulatory mechanisms using techniques such as bioinformatics and molecular docking; most existing studies are based on animal or cell experiments, and future efforts should focus on strengthening clinical translational research to promote the translation of basic research findings into clinical treatment strategies, providing a more solid theoretical basis and practical support for TCM prevention and treatment of PAMD.

Key words: post – cardiac arrest myocardial dysfunction; mitochondrial quality control; traditional Chinese medicine; mitochondria; mitochondrial biogenesis; mitochondrial dynamics; mitochondrial energy metabolism; calcium overload; mitochondrial oxidative stress; mitochondrial autophagy and apoptosis

心搏骤停是一种严重的临床事件，是全球重大医学难题之一。据统计，我国每年成人心搏骤停的发病率约为 40.7/10 万[1]。尽管当前医疗急救技术日趋成熟，心搏骤停患者的存活率仍仅为 15% ~ 22%[2]。多数死亡发生在自主循环恢复（return of spontaneous circulation，ROSC）之后，其主要猝死原因为心搏骤停后心肌功能障碍[3]。该病理状态由心肌缺血再灌注引发，并在反复除颤及肾上腺素的影响下进一步恶化，最终导致心血管不良事件的再次发生[4]。研究表明，线粒体质量控制（mitochondrial quality control，MQC）系统紊乱是心搏骤停后心肌功能障碍（post – arrest myocardial dysfunction，PAMD）疾病发展的关键因素[5-6]。MQC 是线粒体内源性调节程序，通过调节线粒体数量、形态、质量的相对稳定维持其功能与结构完整性，从而避免对正常细胞造成损伤[7]。中医药疗法主要从线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体能量代谢、钙超载、线粒体氧化应激、线粒体自噬与凋亡等方面多成分、多靶点、多层次发挥改善 PAMD 的作用。本文通过梳理总结中医药基于 MQC 治疗 PAMD 的国内外相关文献，旨在为 PAMD 的新型治疗策略及相关基础研究的转化提供借鉴与思路。

1　基于线粒体质量控制系统探讨心搏骤停后心肌功能障碍的机制

1.1　线粒体质量控制　线粒体是细胞生物的“能量工厂”，通过三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TCA）和氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）途径控制能量转化，产生三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP），为心脏等器官提供能量保障。同时，线粒体也是细胞信号传导的关键枢纽，参与调控多种细胞过程，包括 Ca^{2+} 信号传导、铁代谢、先天免疫信号传导和细胞的程序性死亡等[8]。此外，线粒体作为代谢枢纽，还参与脂肪酸氧化、三羧酸循环和尿素循环，是蛋白质和脂质等物质的代谢中心[9-10]。作为一种动态且功能多样的细胞器，线粒体通过持续的分裂、融合、自噬等过程调整其形态、数量和分布[11]，进而调节蛋白质和细胞器质量。这一维持线粒体功能与结构完整性的机制被称为线粒体质量控制[12]。MQC 是一种内源性调节程序，通过严格的质量控制机制来调节线粒体质量[13]，且其调控具有双向性：既可以调节线粒体 DNA 的复制和转录，促进线粒体的生物合成和修复，又可以通过自噬等途径清除受损线粒体，避免功能失调的线粒体对正常细胞造成损伤，从而维持线粒体系统功能稳定[14]，保障细胞内环境稳态。

1.2　MQC 是心搏骤停后心肌功能障碍的关键　心脏作为人体的高耗能器官，依赖线粒体持续、快速地提供大量能量以维持心肌细胞的生理功能。在心肌细胞中，线粒体约占细胞总体积的 30%[15]。线粒体功能障碍往往伴随 MQC 受损，与心血管疾病的发生发展密切相关。当心搏骤停导致急性缺血缺氧时，全身代谢率代偿性降低，代谢方式转变为厌氧代谢，出现代谢紊乱，ATP 合成效率降低，有毒脂质物质积累引发组织酸中毒，最终导致心功能不全。

在自主循环恢复后的再灌注过程中，心肌缺血再灌注（ischemia/reperfusion，I/R）诱导线粒体通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore，mPTP）异常开放，破坏线粒体完整性，加剧心肌细胞的代谢紊乱[16]；钙超负荷流入线粒体，活性氧大量累积，进而引发氧化应激损伤，诱导心肌细胞死亡；同时，线粒体活动过度激活，碎片化子代线粒体增多，线粒体膜固缩，膜电位下降，呼吸功能减退，致使细胞内 ATP 生成进一步减少[17]。线粒体超微结构受损，无法有效利用能量底物，引发心脏能量代谢受损[2]。在上述病理过程中，线粒体的形态与功能发生显著改变[16]。因此，MQC 系统在 PAMD 的发生与发展中发挥着关键作用。

2　中医对心搏骤停后心肌功能障碍的认识

根据心搏骤停的临床表现，可将其归属于中医

“脱证”“卒死”等范畴,其病因病机以人体阴阳之气突然离决、气血不相顺接、心脏阳气暴脱为主。葛洪《肘后备急方》提出“差后犹宜更为治,以消其余势,不尔,亟终为患,令有时辄发。”心搏骤停自主循环恢复后,心阳未复,元气大伤,病邪余势仍在,当属正虚邪恋之势,心肌功能障碍,极易再次发生猝死。PAMD 患者往往正气不足、心阳虚衰,其低产能、低代谢的症状与线粒体能量代谢异常、ATP 生成不足具有相关性,属于中医病机中的“阳微”[18]。MQC 作为线粒体内源性调节程序,既清除受损线粒体并自我更新,又调节能量代谢等维持细胞稳态,处于动态平衡状态。这种双向调节符合中医阴阳学说的“对立制约、互根互用”原则。《黄帝内经》曰:“阴平阳秘,精神乃治。”从中医角度看,线粒体属于气的微观表现,MQC 的调节功能,类似于气的防御功能。MQC 失衡,虚气留滞,导致病理产物积累,入血滞脉,伏藏于心,最终影响心脏功能。

3　中医药调控 MQC 防治 PAMD

3.1　线粒体生物发生　线粒体生物发生是指线粒体的生成以及线粒体质量的增加,是一种自我更新途径,对调节细胞稳态具有重要意义[19]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 -1α(PPAR - γ coactivator - 1α,PGC - 1α)是线粒体生物发生的中枢调控因子,能够激活下游转录因子如核呼吸因子(nuclear respiratory factors,NRF - 1)、NRF - 2 的表达,进而驱动线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A,TFAM)的转录,启动线粒体生物发生[16]。心搏骤停导致心肌缺血缺氧时,腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine phosphate activated protein kinase,AMPK)被激活,进一步磷酸化和去乙酰化 PGC - 1α,刺激 NRF - 1 和 NRF - 2 表达,驱动 TFAM 转录,促进线粒体 DNA(mitochondrial,mtDNA)复制,启动线粒体生物发生,以修复心肌细胞功能[20]。活血化痰汤通过激活 PGC - 1α/NRF - 1/mtTFA 等关键调控通路,促进 mtDNA 转录与复制,改善线粒体生物合成紊乱,从而改善大鼠心肌缺血/再灌注损伤状态[21]。李芳赫[22]研究发现,益气活血汤可通过调控 AMPK/PGC - 1α 途径,诱导心肌 NRF - 1、p - AMPK、PGC - 1α 等线粒体生物合成蛋白的表达,改善线粒体超微结构,恢复线粒体功能,增强心脏心肌细胞功能。去乙酰化酶 1(Sirtuin 1,SIRT1)可增强 PGC - 1α 活性,有利于维持线粒体稳态,缓解缺氧应激下的心脏功能损伤[23]。另有研究发现,田蓟苷可显著增加 AMPK、SIRT1、PGC - 1α 表达水平,保护线粒体,进而改善心肌病理形态及功能[24]。

3.2　线粒体动力学　线粒体通过分裂和融合调整其形态和功能,又称为线粒体动力学。线粒体融合有助于线粒体间的物质交换,增强呼吸功能;线粒体的裂变能够复制线粒体,并促进其分离和自我修复,从而稳定线粒体内稳态[25]。在心肺复苏后心肌细胞缺血再灌注期间,线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor,Mff)被激活并发生磷酸化,与动力蛋白相关蛋白 1(dynamin - related protein1,Drp1)结合,在线粒体周围形成收缩环,激活线粒体裂变;视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1,OPA1)、线粒体融合蛋白 1(mitofusin 1,Mfn1)和 Mfn2 等融合关键蛋白表达下调,线粒体融合减弱,导致线粒体功能障碍[26]。此外,线粒体分裂增加、融合减少可能引起 mtDNA 突变增多,使线粒体功能进一步受损,加重心肌细胞的凋亡[27-28],影响心肌细胞功能。白藜芦醇能够重建缺氧复氧心肌细胞的线粒体裂变融合,调节 Mfn1 和 Mfn2 的表达,进而调节线粒体外膜的融合进程,亦可通过上调 SIRT3 表达抑制 Drp1 介导的线粒体分裂,从而改善缺氧/复氧心肌细胞功能[29]。人参皂苷 Rb1 也具有调节线粒体动力学的作用,其可通过影响 Nrf2 表达进而调控线粒体中的 Drp1 或 Fis1,维持线粒体形态稳定,同时减轻心搏骤停模型小鼠的氧化损伤,改善过度氧化应激对线粒体形态的损害。

3.3　线粒体能量代谢　在心搏骤停缺血期间,细胞缺少氧气和血液供应,最初阶段通过全身代谢率的降低来补偿,能量产生转变为厌氧代谢。由于这种代谢偏差,线粒体氧化磷酸化受损,ATP 合成效率降低,有毒脂质物质积累,最终导致心功能不全[2]。当 CPR 心肌缺血再灌注时,耗氧量增加,线粒体在缺血心脏中异常肿胀,线粒体超微结构受损,由肌细胞内脂滴和糖原沉积物积累所表现的能量底物无法利用,线粒体能量代谢紊乱,引发 PAMD[16]。参附注射液通过提高 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶与 $Ca^{2+} - ATP$ 酶的活性,改善线粒体呼吸链功能,调节 ATP 合成,减少厌氧代谢的发生,改善 PRMD[30]。参麦注射液可提高心肺复苏后家兔心肌组织 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶及 $Ca^{2+} - Mg^{2+} - ATP$ 酶活力,维持心肌细胞超微结构相对完整,改善 CPR 后心肌细胞损伤[31]。姜黄素能够改善线粒体能量代谢,减轻心搏骤停/CPR 后心肌功能障碍,对线粒体的保护作用可能与解偶

联蛋白 2(uncoupling protein 2,UCP2)、UCP3、TFAM 有关[32]。

3.4　钙超载　钙离子(Ca^{2+})在众多细胞过程中充当信使,在细胞器功能和体内平衡中起着至关重要的作用。Ca^{2+}通过激活线粒体酶和电子传递链(electron transport chain,ETC),促进线粒体融合或裂变,进而促进线粒体运输和细胞代谢生产 ATP。此外,线粒体基质中的 Ca^{2+}还通过蛋白激酶 A 依赖性途径调节 cAMP 激活,进一步调节线粒体 ATP 生产能力[33]。尽管 Ca^{2+}对细胞能量代谢有益,但持续钙超载会导致线粒体受损,引发线粒体膜塌陷及细胞死亡。心搏骤停事件中,缺血缺氧的心肌细胞 ATP 大量消耗,影响线粒体 ATP 敏感性钾通道(mitochondrial ATP - sensitive potassium channel,mitoKATP)开放,细胞内相关离子转运异常,Ca^{2+}大量内流引发线粒体钙超载,加速 ATP 产生的同时大量释放 ROS,线粒体通透性增加,持续释放凋亡因子,导致线粒体功能紊乱,进而引发心肌细胞凋亡,最终导致心肌功能受损[34]。黄效模等[35]对心肺复苏后大鼠心肌功能研究发现,血必净组大鼠的心肌肌钙蛋白 T、Ca^{2+}荧光强度平均值及心肌病理变化明显高于假手术组,表明血必净注射液可能通过抑制心肌细胞钙超载,改善 PRMD。通阳活血汤可以调节线粒体质量控制,调控线粒体 - 内质网钙离子流向,维持钙稳态[36]。芪参益气滴丸通过激活缺血缺氧应激下心肌细胞的 mitoKATP 内源性保护机制,降低线粒体膜电位,抑制钙离子内流,减缓钙超载对心肌细胞的损伤[37]。

3.5　线粒体氧化应激　心脏是人体的高耗能器官,线粒体的高能量需求使其容易受到氧化应激的影响。线粒体既是 ROS 的主要来源,也是其重要靶点。在心搏骤停自主循环恢复后的再氧合过程中,心肌线粒体在缺氧应激下,电子在线粒体呼吸链复合物Ⅰ和Ⅲ位点大量脱离,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD^+)和黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide,FAD)还原过程中产生大量 ROS[12],引发线粒体蛋白、脂质和 DNA(mtDNA)的氧化损伤,导致线粒体功能障碍[10]。在缺血再灌注期间,心肌细胞中氧浓度短暂增加,导致 mtROS 爆炸性产生,mPTP 过度开放[30],加重心肌细胞氧化应激损伤,加剧炎症反应[38],进一步诱发 PRMD。人参皂苷 Rb1 通过激活 Keap1/Nrf2 轴改善心搏骤停/CPR 诱导的线粒体系统紊乱,平衡氧化应激,改善 CPR 后心肌功能障碍[39]。丹酚酸 B 通过下调 Keap1 促进 Nrf2 核转位,上调抗氧化酶表达,缓解心搏骤停/CPR 的氧化应激损伤[40]。补阳还五汤可显著改善家兔心搏骤停后综合征,其机制可能是通过提高超氧化物歧化酶活性,降低丙二醛含量,抑制炎症反应,进而减轻心搏骤停后氧化应激损伤[41]。参附注射液通过调控 Nrf2/HO - 1 信号通路,提高 Nrf2、HO - 1、NQO1 等抗氧化酶活性,以改善 CPR 后心肌细胞氧化应激损伤[42]。白藜芦醇预处理可抑制心肌硝化应激,降低 iNOS 表达,通过 Sirt1/Sirt3 - FoxO 通路对抗心肌细胞线粒体氧化应激来缓解 PAMD[29,43]。

3.6　线粒体自噬与凋亡　线粒体自噬是一种细胞过程,它通过特异性隔离和吞噬线粒体,由溶酶体选择性地降解衰老和受损线粒体,以维持细胞内环境稳态。激酶蛋白Ⅰ/E3 泛素连接酶通路(PTEN - induced kinase Ⅰ/kinase protein,PINK1/Parkin)是重要的线粒体自噬途径之一。病理状态下,丝氨酸/苏氨酸激酶Ⅱ(liver kinase B1,LKB1)介导的 AMPK 激活启动线粒体自噬,标记受损线粒体并诱导蛋白酶降解[4]。适度自噬可以抗凋亡,提高线粒体功能,减轻细胞内损伤;而过度自噬导致细胞死亡,引起组织损伤和潜在器官衰竭。在严重缺血缺氧应激下,线粒体自噬可减轻线粒体外膜透化触发的细胞凋亡,减少胞质内 mtROS 的过量产生和 mtDNA 释放,以防过度免疫反应[8]。当线粒体严重损伤无法修复时,细胞色素 C 和其他凋亡因子释放到细胞质中,形成凋亡小体,触发半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 - 3(cystein - asparate protease - 3,Caspase - 3)、Caspase - 7 家族蛋白介导的级联反应,导致 DNA 片段化、细胞骨架破坏,引发细胞程序性死亡,最终导致心肌功能障碍[44]。人参皂苷 Rb1 通过诱导 Nrf2 信号通路,抑制心肌细胞凋亡,改善心搏骤停后心肌功能受损[39]。参附注射液能够上调细胞自噬水平,调控抗凋亡蛋白(B - cell leukemia/lymphoma - 2,Bcl - 2)、Caspase - 3 等介导的心肌细胞程序性死亡,发挥心搏骤停/CPR 后的心肌保护作用[44 - 45]。小檗碱可进一步增强缺氧诱导因子 - 1α/BCL2 相互作用蛋白 3(HIF - 1α/BNIP3)信号通路,诱导线粒体自噬,防止缺血再灌注导致的心肌细胞损伤[46]。甘草次酸通过调节 Bcl - 2 家族蛋白和 Caspase 家族蛋白,改善心搏骤停/CPR 大鼠心脏功能[47]。柚皮素通过下调 CPR 后 TNF - α、Bax 等促凋亡蛋白的表达,以及坏死性凋亡蛋白 p - MLK 表达,上调 Bcl - 2 表达,进而抑制心肺复苏后自主循

环恢复所引起心肌细胞凋亡和坏死性凋亡，改善复苏后心肌功能障碍[48]。白藜芦醇能够通过 Sirt1/Sirt3 – Parkin 通路诱导线粒体自噬，对心肌细胞起到保护作用[29]。

表 1　中医药治疗心搏骤停后心肌功能障碍的作用机制

中医药疗法	涉及机制	具体机制	参考文献
活血化痰汤	线粒体生物发生；氧化应激	NRF1 ↑、PPARα ↑、PGC – 1α ↑、mtTFA ↑、mtDNA ↑、CuZn – SOD ↑、GSH – Px ↑、T – SOD ↑、MDA ↓	[21]
益气活血汤	线粒体生物发生	NRF1 ↑、p – AMPK ↑、PGC – 1α ↑、PPARα ↑；	[22]
田蓟苷	线粒体生物发生	ROS ↓、MDA ↓、SOD ↑、AMPK ↑、SIRT1 ↑、PGC – 1α ↑、AMPK ↑、SIRT1 ↑、NRF1 ↑、TFAM ↑、FOXO1 ↑	[24]
白藜芦醇	线粒体动力学；氧化应激；线粒体自噬与凋亡	Sirt1 ↑、Sirt3 ↑、FoxO1 ↑、FoxO3a ↑、ΔΨm ↑、ATP ↑、SOD ↑、MDA ↓、Mfn1 ↑、Mfn2 ↑、Drp1 ↑、Opa1 ↑、Parkin ↑、LC3 – Ⅱ ↑；iNOS ↓、ONOO – ↓、NT ↓；	[29,43]
参麦注射液	线粒体能量代谢	Na^+ – K^+ – ATP 酶 ↑、Ca^{2+} – Mg^{2+} – ATP 酶 ↑	[31]
姜黄素	氧化应激；线粒体能量代谢	UCP2 ↓、UCP3 ↓、mtTFA ↑、细胞色素 C ↓、Caspase – 3 ↓、SOD ↑、MDA ↓	[32]
血必净注射液	钙超载	Ca^{2+} ↓、CTnT ↓	[35]
通阳活血汤	钙超载；氧化应激	Ca^{2+} ↓、SOD ↑、GSH – Px ↑、TrxR ↑、MDA ↓、ROS ↓、线粒体呼吸复合物Ⅰ/Ⅲ活性 ↓、mPTP ↓、SERCA2a ↑	[36]
芪参益气滴丸	钙超载；线粒体自噬与凋亡；氧化应激	PI3K ↓、KAKT ↓、mTOR ↓、iNOS ↓、RyR2 ↓、Cav1 ↓、Arg1 ↓、SERCA2a ↓	[37]
人参皂苷 Rb1	氧化应激；线粒体自噬与凋亡；线粒体动力学	SOD2 ↑、gp91 ↑、4 – HNE ↓、NT ↓、Drp1 ↑、Fis1 ↑、Nrf2 ↑、Keap1 ↓、HO – 1 ↑、NQO1 ↑、ATP ↑、NADH 脱氢酶 ↓；	[39]
丹酚酸 B	氧化应激；线粒体自噬与凋亡	Bcl – 2 ↑、Bax ↓、Caspase – 3 ↓、gp91 phox ↓、Nrf2 ↑、Keap1 ↓、HO – 1 ↑、NQO1 ↑	[40]
补阳还五汤	氧化应激	SOD ↑、MDA ↓、cTnI ↓、cTnT ↓、CK – MB ↓、NSE ↓	[41]
参附注射液	氧化应激；线粒体自噬与凋亡	SOD ↑、MDA ↓、Nrf2 ↑、Keap1 ↓、HO – 1 ↑、NQO1 ↑；LC3 – Ⅱ ↓、LC3 – Ⅱ/LC3 – Ⅰ ↓、MDA ↓；Bcl – 2 ↑、Bax ↓、Caspase – 3 ↓	[42][45] [45]
小檗碱	线粒体自噬与凋亡	SIRT1 ↓、BNIP3 ↓、Beclin – 1 ↓、AMPK ↓、p – mTORC2 ↓	[46]
甘草次酸	线粒体自噬与凋亡	Bcl – 2 ↑、Bax ↓、Caspase – 3 ↓	[47]
柚皮素	线粒体自噬与凋亡	Bcl – 2 ↑、Bax ↓、Caspase – 3 ↓、p – MLKL ↓	[48]

注：↑表示上升；↓表示下降。

4　结语

线粒体是细胞中不断分裂、融合的动态细胞器，通过线粒体生物发生、线粒体裂变和融合、线粒体自噬等不断更新，并维持结构和功能的完整性。在心搏骤停过程中，急性缺血缺氧及后续的心肌缺血再灌注可导致心脏线粒体超微结构受损、能量代谢紊乱、氧化应激、钙超载以及细胞程序性死亡等一系列病理反应，最终导致心肌功能障碍。大量研究表明，中医药能够通过靶向调控线粒体质量控制系统防治心搏骤停后心肌功能障碍，疗效显著，其主要作用机制见表 1。

近年来，有关线粒体质量控制的研究不断深入，靶向调控线粒体质量控制以恢复细胞稳态已成为未来防治 PAMD 的重要方向，但现有研究仍存在以下不足：(1)仅梳理了线粒体质量控制系统中几个主要调控途径在 PAMD 发生中的作用，其他调控机制有待进一步探索；(2)目前中医药干预 MQC 的研究还处于起步阶段，中药作用靶点及机制尚未完全明确，后续可借助生物信息学、分子对接等技术深入挖掘其靶向调控机制，充分发挥中医药多成分、多靶点、多层次的作用优势；(3)现有研究多基于动物或细胞实验，未来应加强相关临床研究，推动基础研究成果与临床治疗结合，从而为中医药防治 PAMD 提供新的临床治疗策略与更坚实的理论支持。

参考文献：

[1]中国中西医结合学会急救医学专业委员会，国家卫健委

危重病急救医学重点实验室,李海林,等. 中国成人心搏骤停后综合征中西医结合诊治专家共识(2023)[J]. 中华危重病急救医学,2023,35(10):1009 - 1025.

[2]LAZZARIN T,TONON C R,MARTINS D,et al. Post - cardiac arrest:mechanisms,management,and future perspectives[J]. J Clin Med,2022,12(1):259.

[3]JOZWIAK M,BOUGOUIN W,GERI G,et al. Post - resuscitation shock:recent advances in pathophysiology and treatment[J]. Ann Intensive Care,2020,10(1):170.

[4]NAKAMURA E,AOKI T,ENDO Y,et al. Organ - specific mitochondrial alterations following ischemia - reperfusion injury in post - cardiac arrest syndrome:a comprehensive review[J]. Life,2024,14(4):477.

[5]MARIN W,MARIN D,AO X,et al. Mitochondria as a therapeutic target for cardiac ischemia - reperfusion injury (Review)[J]. Int J Mol Med,2021,47(2):485 - 499.

[6]WIBERG S,STRIDE N,BRO - JEPPESEN J,et al. Mitochondrial dysfunction in adults after out - of - hospital cardiac arrest[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care,2020,9(4_suppl):S138 - S144.

[7]ROCA - PORTOLES A,TAIT S W G. Mitochondrial quality control:from molecule to organelle[J]. Cell Mol Life Sci,2021,78(8):3853 - 3866.

[8]MA K L,CHEN G,LI W H,et al. Mitophagy,mitochondrial homeostasis,and cell fate[J]. Front Cell Dev Biol,2020,8:467.

[9]MARTíNEZ - REYES I,CHANDEL N S. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease[J]. Nat Commun,2020,11(1):102.

[10]ZHANG B Y,PAN C Y,FENG C,et al. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation[J]. Redox Rep,2022,27(1):45 - 52.

[11]CHEN W,ZHAO H K,LI Y S. Mitochondrial dynamics in health and disease:mechanisms and potential targets[J]. Signal Transduct Target Ther,2023,8(1):333.

[12]COJOCARU K A,LUCHIAN I,GORIUC A,et al. Mitochondrial dysfunction,oxidative stress,and therapeutic strategies in diabetes,obesity,and cardiovascular disease[J]. Antioxidants,2023,12(3):658.

[13]NG M Y W,WAI T,SIMONSEN A. Quality control of the mitochondrion[J]. Dev Cell,2021,56(7):881 - 905.

[14]SVAGUSA T,MARTINIC M,MARTINIC M,et al. Mitochondrial unfolded protein response,mitophagy and other mitochondrial quality control mechanisms in heart disease and aged heart[J]. Croat Med J,2020,61(2):126 - 138.

[15]SINGH H. Mitochondrial ion channels in cardiac function[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2021,321(5):C812 - C825.

[16]LIU B H,XU C Z,LIU Y,et al. Mitochondrial quality control in human health and disease[J]. Mil Med Res,2024,11(1):32.

[17]CHANG X,LOCHNER A,WANG H H,et al. Coronary microvascular injury in myocardial infarction:perception and knowledge for mitochondrial quality control[J]. Theranostics,2021,11(14):6766 - 6785.

[18]张芹,刘志明,刘如秀. 基于“阳微阴弦”理论探讨冠心病病机现代生物学内涵[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(8):35 - 38.

[19]POPOV L D. Mitochondrial biogenesis:an update[J]. J Cell Mol Med,2020,24(9):4892 - 4899.

[20]ZHOU M L,YU Y F,LUO X X,et al. Myocardial ischemia - reperfusion injury:therapeutics from a mitochondria - centric perspective[J]. Cardiology,2021,146(6):781 - 792.

[21]LIN F,TAN Y Q,HE X H,et al. Huoxue Huatan decoction ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in hyperlipidemic rats via PGC - 1α - PPARα and PGC - 1α - NRF1 - mtTFA pathways[J]. Front Pharmacol,2020,11:546825.

[22]李芳赫. 基于 AMPK/PGC - 1α 途径研究益气活血药对心梗后心肌能量代谢的作用机制[D]. 北京:北京中医药大学,2018.

[23]QI X Y,WANG J. Melatonin improves mitochondrial biogenesis through the AMPK/PGC1α pathway to attenuate ischemia/reperfusion - induced myocardial damage[J]. Aging,2020,12(8):7299 - 7312.

[24]TIAN L,CAO W J,YUE R J,et al. Pretreatment with Tilianin improves mitochondrial energy metabolism and oxidative stress in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury via AMPK/SIRT1/PGC - 1 alpha signaling pathway[J]. J Pharmacol Sci,2019,139(4):352 - 360.

[25]ADEBAYO M,SINGH S,SINGH A P,et al. Mitochondrial fusion and fission:The fine - tune balance for cellular homeostasis[J]. FASEB J,2021,35(6):e21620.

[26]WANG J,TOAN S,ZHOU H. Mitochondrial quality control in cardiac microvascular ischemia - reperfusion injury:New insights into the mechanisms and therapeutic potentials[J]. Pharmacol Res,2020,156:104771.

[27]袁中杰,侯佳丽,李洁薇,等. 中医药调节线粒体质量控制抑制心肌细胞凋亡的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2024,42(12):194 - 200,312.

[28]岳晓,王春华,武伟,等. 含血必净注射液的供心保存灌注液对 ECMO 支持下离体空跳猪心心肌保护作用观察[J]. 山东医药,2024,64(23):26 - 30.

[29]ZHENG M S,BAI Y L,SUN X Y,et al. Resveratrol reestablishes mitochondrial quality control in myocardial ischemia/reperfusion injury through Sirt1/Sirt3 - Mfn2 -

parkin – PGC – 1α pathway[J]. Molecules,2022,27(17):5545.

[30]陈济川,陈会君. 参附注射液治疗心脏骤停后心肌功能障碍的作用机制研究进展[J]. 中医药导报,2023,29(6):165 – 169.

[31]徐鹏. 参麦注射液对家兔心肺复苏后心肌细胞损伤干预机制的研究[D]. 长春:吉林大学,2016.

[32]ZHANG J,LIU S Q,JIANG L Y,et al. Curcumin improves cardiopulmonary resuscitation outcomes by modulating mitochondrial metabolism and apoptosis in a rat model of cardiac arrest[J]. Front Cardiovasc Med,2022,9:908755.

[33]PANDA S,BEHERA S,ALAM M F,et al. Endoplasmic reticulum & mitochondrial calcium homeostasis:The interplay with viruses[J]. Mitochondrion,2021,58:227 – 242.

[34]HAUSENLOY D J,SCHULZ R,GIRAO H,et al. Mitochondrial ion channels as targets for cardioprotection[J]. J Cell Mol Med,2020,24(13):7102 – 7114.

[35]黄效模,郭军,周厚荣,等. 血必净注射液对心肺复苏后大鼠心肌肌钙蛋白 T、心肌细胞 Ca^{2+} 水平的影响[J]. 重庆医学,2012,41(9):875 – 877,937 – 938.

[36]CHANG X,YAO S Y,WU Q M,et al. Tongyang Huoxue decoction (TYHX) ameliorating hypoxia/reoxygenation – induced disequilibrium of calcium homeostasis and redox imbalance via regulating mitochondrial quality control in sinoatrial node cells[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:3154501.

[37]詹玲君,秦伟彬,何贵新,等. 基于 mitoKATP/PI3K/mTOR 探讨芪参益气滴丸影响 H9C2 心肌细胞损伤后钙稳态及炎性环境的机制[J]. 时珍国医国药,2023,34(9):2087 – 2090.

[38]MARCHI S,GUILBAUD E,TAIT S W G,et al. Mitochondrial control of inflammation[J]. Nat Rev Immunol,2023,23(3):159 – 173.

[39]CHEN L,GENG N,CHEN T W,et al. Ginsenoside Rb1 improves post – cardiac arrest myocardial stunning and cerebral outcomes by regulating the Keap1/Nrf2 pathway[J]. Int J Mol Sci,2023,24(5):5059.

[40]JI Q Q,LI Y J,WANG Y H,et al. Salvianolic acid B improves postresuscitation myocardial and cerebral outcomes in a murine model of cardiac arrest:involvement of Nrf2 signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:1605456.

[41]张卫强,张志明,雍文兴,等. 补阳还五汤集束化治疗家兔心脏骤停后综合征的疗效观察及其机制[J]. 西部中医药,2020,33(10):1 – 6.

[42]贾思. 基于 Nrf2/HO – 1 信号通路探讨参附注射液改善心肺复苏后大鼠心肌细胞氧化应激损伤的研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2021.

[43]张海宏,曹钰,曾智. 白藜芦醇预适应对心脏骤停后大鼠心脏功能的影响[J]. 四川大学学报(医学版),2016,47(2):152 – 158.

[44]NOLFI – DONEGAN D,BRAGANZA A,SHIVA S. Mitochondrial electron transport chain:Oxidative phosphorylation,oxidant production,and methods of measurement[J]. Redox Biol,2020,37:101674.

[45]熊梦晨. 参附注射液调控心脏骤停后心肌缺血再灌注损伤的作用及机制[D]. 北京:北京中医药大学,2022.

[46]ZHU N,LI J,LI Y L,et al. Berberine protects against simulated ischemia/reperfusion injury – induced H9C2 cardiomyocytes apoptosis in vitro and myocardial ischemia/reperfusion – induced apoptosis in vivo by regulating the mitophagy – mediated HIF – 1α/BNIP3 pathway[J]. Front Pharmacol,2020,11:367.

[47]马汉宁,姬艳燕,陈伟,等. 甘草次酸通过抑制 Caspase 3/Bax/Bcl – 2 凋亡信号通路保护心脏骤停心肺复苏大鼠心脏功能[J]. 中药药理与临床,2019,35(4):28 – 33.

[48]CHANG X,ZHANG T,MENG Q Y,et al. Quercetin improves cardiomyocyte vulnerability to hypoxia by regulating SIRT1/TMBIM6 – related mitophagy and endoplasmic reticulum stress[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:5529913.

收稿日期:2025 – 06 – 20

作者简介:张园园(1999 –),女,山东烟台人,硕士研究生,主要从事中医药防治心血管疾病的临床和机制研究。

通信作者:陈会君,女,博士后,主任医师,博士研究生导师,主要从事中医药防治心血管疾病的临床和机制研究。E – mail:13845053131@163.com

编辑:吴楠