

植物雌激素在心肌再灌注损伤线粒体自噬中的研究进展

张惠^{1*}, 高宇勤^{2#}, 杨金新¹, 强明敏¹, 尹佳¹

¹延安大学医学院内科学, 陕西 延安

²西安市第九医院心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月21日

摘要

心肌缺血再灌注损伤一直是临床亟待解决的难题, 药物预处理是一种有效的治疗措施。其中雌激素药物预处理可通过调控线粒体自噬减轻再灌注损伤, 但由于雌激素众多副作用限制其在临床中的应用。黄酮类、木脂素类、二苯乙烯类及香豆素类植物雌激素因具有雌激素样作用及更高的安全性, 可作为雌激素替代治疗方案, 通过调控线粒体自噬减轻再灌注损伤。本文将就线粒体自噬对再灌注损伤的影响、植物雌激素在此方面的研究进展展开论述, 旨在为临床预防和治疗缺血再灌注损伤提供新思路。

关键词

植物雌激素, 心肌缺血再灌注损伤, 线粒体自噬

Development of Phytoestrogens in Mitophagy in Myocardial Reperfusion Injury

Hui Zhang^{1*}, Yuqin Gao^{2#}, Jinxin Yang¹, Mingmin Qiang¹, Jia Yin¹

¹Department of Internal Medicine, Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Cardiology, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 9th, 2023; published: Jun. 21st, 2023

Abstract

Myocardial ischemia-reperfusion injury has always been an urgent clinical problem, and pharma-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张惠, 高宇勤, 杨金新, 强明敏, 尹佳. 植物雌激素在心肌再灌注损伤线粒体自噬中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9735-9742. DOI: 10.12677/acm.2023.1361363

cological preconditioning is an effective treatment. Among them, estrogen drug pretreatment can attenuate reperfusion injury by regulating mitophagy, but due to the numerous side effects of estrogen, it limits its use in the clinic. Phytoestrogens, such as flavonoids, lignans, stilbenes, and coumarins, because of their estrogen like effects and higher safety profiles, may be used as estrogen alternative treatments to attenuate reperfusion injury by modulating mitophagy. This review will deal with the impact of mitophagy on reperfusion injury, the progress of phytoestrogens in this area, aiming to provide new ideas for clinical prevention and treatment of ischemia-reperfusion injury.

Keywords

Phytoestrogens, Myocardial Ischemia Reperfusion Injury, Mitophagy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心肌缺血再灌注损伤(Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury, MIRI)是冠状动脉血流在缺血的基础上恢复时,缺血心肌的状况发生恶化,出现能量代谢障碍、再灌注性恶性心律失常等不可逆损伤[1]。该病发病机制复杂,与线粒体自噬、内质网应激、钙超载、细胞凋亡等多种途径密切相关,其中线粒体自噬的 PINK1/Parkin 通路被认为是干预 MIRI 的重要靶点。

雌激素可通过多种通路调节自噬及线粒体自噬缓解缺血再灌注损伤,但长期使用存在诸多副作用,因此未在临床广泛应用。随着中医药研究的不断深入,发现植物雌激素可在功能上模拟循环中的雌激素,而在副作用上较雌激素明显降低[2],并且证实多种植物雌激素可通过调控线粒体自噬减轻 MIRI。因此本文将探讨线粒体自噬对 MIRI 的影响、植物雌激素在此方面的研究进展,以期为开发新的安全、有效抗 MIRI 药物提供思路及参考。

2. 线粒体自噬在 MIRI 的影响

线粒体自噬是一种选择性巨自噬,其主要目的是识别和清除功能障碍的线粒体,从而发挥作用[3] [4]。线粒体自噬在 MIRI 中发挥着双刃剑作用,过多和过少激活都可能导致细胞死亡发生,影响疾病进程。在 MIRI 时,部分线粒体损伤破坏,通过激活线粒体自噬选择性清除异常线粒体发挥保护作用。但当过度激活而维持高水平自噬时,可能会引起线粒体过度清除,导致线粒体分裂及融合异常或三羧酸循环障碍出现 ATP 泵衰竭,最终导致细胞死亡[5] [6]。因此,调控线粒体自噬对减轻 MIRI 有重要意义。

目前研究发现线粒体外膜 PTEN 诱导的蛋白激酶 1 (PTEN-Induced Putativekinase 1, PINK1)/E3 泛素-蛋白连接酶活性帕金森病蛋白 2 (Parkinson Protein 2, Parkin)通路是调控线粒体自噬、减轻 MIRI 的关键信号通路,同时受体介导的线粒体自噬通路: B 淋巴细胞瘤-2 结合腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 (Bcl-2 and adenovirus E1B inter acting protein, BNIP3)/线粒体 NIP3 膜蛋白(Nip3-like protein X, NIX)、线粒体外膜结构域包含蛋白 FUN141 (FUN14 domain-containing 1, FUNDC1)及心磷脂等均参与 MIRI 的病理过程[7],并通过调控非 PINK1/Parkin 通路发挥心脏保护作用。

MIRI 是临床上迫切需要解决的难题,缺血预处理、缺血后处理、药物预处理及药物后处理等措施是

目前减轻 MIRI 的有效方案。研究发现, 雌激素[8]、异丙酚[9]、褪黑素[10]等药物预处理可通过调控线粒体自噬相关信号通路及多种自噬蛋白减轻 MIRI, 保护缺血心肌。下文将就雌激素调控线粒体自噬减轻 MIRI 进行论述。

3. 雌激素调控线粒体自噬减轻 MIRI

目前研究发现雌激素可通过抑制细胞凋亡、减轻钙超载、缓解内质网应激、调控线粒体自噬等多种途径调控 MIRI 减轻心肌损伤, 其中线粒体自噬水平的调节对缺血心肌的保护有着重要作用[11] [12] [13]。雌激素主要通过雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)即雌激素受体 α (Estrogen Receptor α , ER α)、雌激素受体 β (Estrogen Receptor β , ER β) 和 G 蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled receptors, GPER)介导来实现生理功能。ER α 通过与抗自噬蛋白(Ras Homolog Enriched In Brain, Rheb)竞争结合 Bcl2/BNIP3 来降低 BNIP3 的表达, 使得 Rheb 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)来调控自噬[14]。ER β 通过抑制低氧诱导因子-1 α (Hypoxia Inducible Factor-1 α , HIF-1 α)调控的 BNIP3 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (Insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)通路来抑制自噬[15]。G 蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled receptors, GPER)激活丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen activated protein kinase, MEK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)通路, 并通过 ser 9 磷酸化位点抑制糖原合成激酶-3 β (Glycogen Synthase Kinase-3 β , GSK-3 β)的活性, 进而减少线粒体蛋白泛素化, 抑制线粒体自噬[8]。

从上述机制中可以发现雌激素作用于线粒体自噬的多个环节减轻 MIRI, 为治疗冠心病缺血再灌注提供了一个新选择。但是长期使用雌激素可导致乳腺癌、子宫内膜癌等妇科肿瘤风险增加, 并且血栓形成、痴呆的发生率极大提高, 使其在临床工作中的应用受到极大的限制[16] [17], 因此寻找一种更具安全性的雌激素替代治疗是目前研究的热点问题。植物雌激素因具有类似于雌激素分子结构, 可模拟雌激素作用, 并且副作用小, 可作为雌激素的替代治疗方案[18] [19]。目前已证实葛根素、白藜芦醇及五味子乙素等植物雌激素可通过调控线粒体自噬减轻 MIRI, 因此下文将就植物雌激素在 MIRI 线粒体自噬中的研究现状进行论述。

4. 植物雌激素调控线粒体自噬减轻 MIRI

4.1. 植物雌激素的概述

植物雌激素是一类天然存在于植物中的具有双酚环结构的生物活性物质, 具有心血管保护、神经保护、改善免疫系统、抗骨质疏松及抗肿瘤等作用。酚环结构是植物雌激素发挥作用的关键成分, 其在人体内对 ER 的亲和力较高, 可迅速与 ER 结合, 主要通过结合、作用于下丘脑-垂体-性腺轴、调节 ER α /ER β 比值、与芳香化酶相互作用以及影响胞膜上的 GPER 信号通路等方式发挥抗氧化、抑制内质网应激、抑制钙超载、调控线粒体自噬等作用[20] [21]。目前植物雌激素在调控线粒体自噬减轻 MIRI 取得显著进展, 因而接下来就不同类型植物雌激素在此方面的研究现状展开论述。

4.2. 植物雌激素调控线粒体自噬减轻 MIRI

植物雌激素广泛存在于自然界中, 种类繁多且成分复杂, 根据分子结构的不同, 将植物雌激素主要分为黄酮类、木脂素类、二苯乙烯类、香豆素类四大类, 除此之外, 部分醌类、萜类、甾醇类、真菌类等也有一定的雌激素活性[2]。近年发现线粒体自噬在 MIRI 过程中具有的双重作用, 为心脏疾病的治疗提供了新的治疗靶点[5] [22]。虽然不同类型的植物雌激素来源不同、结构存在一定差异、发挥作用方式各异, 但目前研究证实众多植物雌激素可以通过调节线粒体自噬, 对受损心肌产生保护作用。

4.2.1. 黄酮类

黄酮类是以 2-苯基色原酮为主要成分的一类植物雌激素, 包括异黄酮类、黄酮醇类、黄酮类、查尔酮类及花色素类, 以葛根素、槲皮素、羟基红花黄色素 A (Hydroysafflor Yellow A, HSYA) 等最为常见。近期研究发现在 MIRI 模型中, PINK1/Parkin、B 细胞淋巴瘤 2 基因作用蛋白(B cell lymphoma-2-interacting protein, Beclin1)、自噬相关蛋白 5 (Autophagy related protein 5, Atg5)、微管相关蛋白 3-II (Microtubule associated protein I light chain 3, LC3-II) 等线粒体自噬相关蛋白表达升高。Chang 等[23] 人用槲皮素预处理缺氧/复氧(Hypoxia/Reoxygenation, H/R)模型发现, 槲皮素可激活 PINK1/Parkin 线粒体自噬通路, 上调 Beclin1 蛋白表达水平, 通过调节线粒体功能及能量代谢, 改善心肌细胞对 H/R 的易损性。芒柄花素是黄芪中提取的主要异黄酮化合物, Huang 等[24] 人发现芒柄花素处理缺血再灌注组(Ischemia Reperfusion, I/R) 大鼠, 心肌梗死面积及细胞凋亡率显著降低, Beclin1 和 Atg5 表达升高, P62 蛋白表达降低, 提示芒柄花素可激活自噬减轻 I/R 大鼠心肌损伤。HSYA 是中药红花的主要有效成分, Ye 等[25] 人研究发现 HSYA 药物预处理 MIRI 大鼠, 可降低 I/R 后大鼠心肌梗死面积及心肌损伤标记物, 上调 Beclin1、Atg5 和 LC3-II 等自噬蛋白表达, 下调 P62 表达, 通过促进心肌细胞自噬和调控 AMPK/mTOR 信号通路减轻再灌注损伤。适度上调线粒体自噬蛋白水平、激活线粒体自噬可保护心肌免受再灌注损伤, 然而线粒体自噬的过度激活可能导致心肌细胞损伤加重、诱导细胞死亡。李剑等[26] 人发现葛根素药物预处理 I/R 大鼠可减少线粒体自噬的过度激活, 显著减少心肌梗死面积, 并改善心脏功能, 其机制与 LC3-II、Beclin1 等自噬特异性蛋白表达, 减少心肌细胞自噬性死亡相关。此外, 杨楠楠等[27] 人研究发现灯盏花素能抑制 MIRI 组大鼠 LC3-II/LC3-I、Beclin-1 自噬蛋白表达, 通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路, 抑制线粒体自噬的过度上调, 减少心肌细胞损伤, 改善 MIRI 大鼠心脏功能。因此, 黄酮类植物雌激素可通过调控 PINK1/Parkin 通路及 Beclin1、LC3-II/LC3-I、Atg5 等线粒体自噬蛋白表达改善 MIRI, 为 MIRI 的治疗提供新方向。

4.2.2. 木脂素类

木脂素类是 p-羟基苯乙烯单体氧化偶联的一类植物雌激素, 主要有五味子乙素、和厚朴酚、芝麻素等。木脂素类植物雌激素可适度激活线粒体自噬, 清除结构及功能障碍的线粒体, 维持心肌能量代谢平衡, 减轻心肌损伤。Tan 等[28] 人发现和厚朴酚处理在体大鼠 I/R 模型及离体 H9C2 细胞 H/R 模型时, 增加自噬通量及 LC3-II/LC3-I 蛋白的表达, 降低 P62 的表达水平, 通过激活自噬和消除受损线粒体减轻心肌损伤。此外, 卢长青等[29] 人发现五味子乙素(Schisandrin B, Sch B)可显著降低 MIRI 模型小鼠心肌梗死面积, 并且促进线粒体自噬缓解缺血再灌注造成的心肌细胞损伤, 其机制与升高线粒体自噬标记蛋白环氧化酶 I (Cyclooxygenase I, COX I)、环氧化酶 IV (Cyclooxygenase IV, COX IV) 的 mRNA 水平、促进 Beclin1 蛋白表达水平以及激活 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路有关。

4.2.3. 香豆素类

香豆素类是以苯并 α -吡喃酮为特征骨架的顺式邻羟基桂皮酸内酯类化合物, 其中雌激素样化合物蛇床子乙素、尿石素 A (Urolithin A, UA)、尿石素 B (Urolithin B, UB) 当归内酯等研究最为广泛。Lu 等[30] 人研究发现蛇床子素预处理 MIRI 大鼠, 可抑制心肌纤维化及细胞凋亡, 并通过增加 LC3 II/LC3 I 和 Beclin-1 线粒体自噬蛋白表达, 激活线粒体自噬以减轻再灌注损伤。但线粒体自噬的过度激活, 可能导致自噬-溶酶体对线粒体的清除过度, 使得异常心肌能量代谢加剧。周友等[31] [32] 人发现 UA、UB 药物预处理在体的 I/R 组大鼠模型或离体的 H/R 模型, 通过降低 p62、LC3II、LC3II/I 自噬蛋白表达和调控 Akt/mTOR/ULK1 通路抑制线粒体自噬, 显著改善心功能。当归内酯是当归挥发油中萃取得到的主要成分, 浦延鹏等[33] 人研究发现当归挥发油预处理 H/R 大鼠 H9C2 心肌细胞, 显著降低乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)活性, 并通过降低 Beclin-1 和 LC3 II/LC3 I 比值、升高 P62 等线粒体自噬相关蛋白来

抑制细胞自噬, 进而减轻 H/R 损伤。综上所述, 自噬蛋白诱导的线粒体自噬在 MIRI 中发挥关键作用, 香豆素类植物雌激素可通过上调或下调自噬相关蛋白表达来调控线粒体自噬, 从而减轻 MIRI, 改善心功能。

4.2.4. 二苯乙烯类

二苯乙烯类植物雌激素有白藜芦醇、反式白藜芦醇、虎杖苷(Polydatin, PD)等, 主要存在于蓼科、藜类等植物中。研究发现, 二苯乙烯类植物雌激素适度激活线粒体自噬可减轻 MIRI, 但异常的线粒体自噬将导致心肌严重损伤。PD 是从蓼科植物虎杖根中提取的一种天然的单体, 是白藜芦醇的衍生物。凌苑娜[34]研究发现 PD 后处理 MIRI 大鼠, 通过增加自噬流, 减轻心肌细胞线粒体损伤及线粒体肿胀, 缓解 MIRI, 明显改善心功能。但邴森等[35]人发现线粒体自噬的过度激活将导致心肌梗死面积增加, 并且心肌损伤明显加重。用白藜芦醇预处理 I/R 组大鼠后, 心肌梗死面积减少, 并且 Bclin-1 和 LC3 II/LC3 I 的蛋白表达水平降低, 提示白藜芦醇通过抑制线粒体自噬降低梗死面积, 并减轻 MIRI。因此, 线粒体自噬的适度激活对改善心肌损伤作用关键, 为临床药物研发提供新思路。

4.2.5. 其他类植物雌激素

除上述四类植物雌激素外, 部分萜类、醌类及真菌类植物雌激素也可调控线粒体自噬相关蛋白及 PINK1/Parkin 信号通路, 并且通过激活或抑制线粒体自噬来减轻心肌细胞损伤, 发挥抗 MIRI 作用。

1) 萜类

萜类植物雌激素广泛分布于植物中, 常见的植物雌激素有芍药苷、人参皂苷、七叶总皂苷等。芍药苷是一种单萜类糖苷化合物, 其预处理 MIRI 大鼠可减少心肌梗死面积, 降低心肌损伤标记物活性, 并且通过调控自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3-II 和 cathepsin B 的表达抑制细胞自噬, 在一定程度上减轻 MIRI 保护心肌组织[36]。栀子苷是从栀子中提取的环烯醚萜类物质, Luo 等[37]人研究发现栀子苷预处理在体 MIRI 大鼠模型和离体 H/R 模型, 通过抑制自噬相关蛋白的表达和自噬小体的堆积, 调控 AKT/mTOR 信号通路减轻 MIRI。此外, 人参皂苷 Rg1 和七叶总皂苷为三萜类植物雌激素。张东伟等[38]人研究发现人参皂苷 Rg1 通过抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体过度自噬, 从而降低高脂大鼠 MIRI。杨子平[39]研究发现三七总皂苷通过减少线粒体内 ROS 生成, 抑制 PINK1/Parkin 途径线粒体自噬, 并影响线粒体分裂/融合动力学, 维持线粒体的形态结构与功能稳定, 从而在 MIRI 中发挥保护作用。双参宁心胶囊(Shuangshen Ningxin capsule, SSNX)具有益气行血、化瘀止痛之效, 其入血主要药用成分是人参皂苷 Rg1、延胡索乙素, 研究发现 SSNX 下调大鼠心肌细胞线粒体自噬相关蛋白 PINK1、Parkin、FUNDC1 及 LC3-II/LC3-I 比值表达, 降低心肌细胞线粒体自噬以减轻 MIRI [40] [41]。综上所述, 萜类植物雌激素通过抑制 PINK1/Parkin 通路的过度激活, 降低 Beclin-1、LC3-II、FUNDC1 等线粒体自噬标志性蛋白表达来调控线粒体稳态, 进而缓解 MIRI, 减轻心肌损伤。

2) 醌类

丹参酮 IIA (Tanshinone IIA, TSIIA)属于醌类植物雌激素, 王佳南等[42]人研究发现 TSIIA 能抑制 AMI 模型大鼠心肌损伤标记物肌酸激酶同工酶(Creatine kinase isoenzymes, CK-MB)和肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)表达, 并且通过抑制心肌细胞凋亡减少心肌梗死面积。此外 TSIIA 还能显著下调 LC3II/LC3I 的比值和 Beclin1 的蛋白表达水平, 促进线粒体 P62 的表达, 提示 TSIIA 可通过抑制心肌线粒体自噬促进心肌梗死大鼠心肌功能的恢复。

3) 真菌类

玉米赤霉烯酮(Zearalenone, ZEN)是一种非甾体雌激素霉菌毒素, 由谷物和农产品中的几种镰刀菌产生。 β -玉米赤霉烯醇(β -zearalenol, β -ZOL)是 ZEN 的主要代谢产物, Salem 等[43]人研究发现低剂量 β -ZOL

处理心肌细胞可通过抑制自噬发挥心肌保护作用。

5. 总结及展望

现阶段研究证实芒柄花素、五味子乙素、当归内酯、白藜芦醇、人参皂苷、丹参酮 II A 等为代表的植物雌激素,可以线粒体为作用靶点发挥心肌保护作用,并通过调控 PINK1/Parkin 通路及 Beclin-1、P62、LC3II/LC3I、Atg5 线粒体自噬相关蛋白来促进或抑制线粒体自噬,有效减轻 MIRI,保护心脏结构和功能。

近年来中药植物雌激素治疗 MIRI 的实验研究较多,有丰富的经验并取得显著成绩,但目前植物雌激素以线粒体自噬及相关信号通路为切入点探讨治疗 MIRI 的研究偏少,且存在以下问题:中药植物雌激素种类繁多,不同类型植物雌激素之间是否存在协同或者拮抗作用尚不明确;仍有大量植物雌激素的作用机制尚未探究清楚。此外,线粒体自噬作为一把双刃剑,适度激活线粒体自噬可保护缺血心肌,过度自噬则可能使得梗死面积增大,甚至导致死亡。因此,如何利用线粒体自噬有利的一面,发挥植物雌激素的治疗优势仍是一项艰巨的任务。

线粒体自噬在减轻 MIRI、保护心功能方面发挥重要作用,应加大研究力度及深度,将动物实验、体外细胞实验与临床实验相结合,探讨植物雌激素调控线粒体自噬减轻再灌注损伤机制,为临床预防和治疗 MIRI 提供新思路和新方法。

基金项目

西安市卫生健康委员会项目(2021yb43); 西安市英才计划菁英创新人才项目(XAYC210066)。

参考文献

- [1] Li, Y., Zhang, H., Li, Z., *et al.* (2021) MicroRNA-130a-5p Suppresses Myocardial Ischemia Reperfusion Injury by Down Regulating the HMGB2/NF- κ B Axis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01742-4>
- [2] Sirotkin, A.V. and Harrath, A.H. (2014) Phytoestrogens and Their Effects. *European Journal of Pharmacology*, **741**, 230-236. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.057>
- [3] Kroemer, G. (2015) Autophagy: A Druggable Process That Is Deregulated in Aging and Human Disease. *The Journal of Clinical Investigation*, **125**, 1-4. <https://doi.org/10.1172/JCI78652>
- [4] Wang, J., Toan, S. and Zhou, H. (2020) New Insights into the Role of Mitochondria in Cardiac Microvascular Ischemia/Reperfusion Injury. *Angiogenesis*, **23**, 299-314. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09720-2>
- [5] Anzell, A.R., Maizy, R., Przyklenk, K. and Sanderson, T.H. (2018) Mitochondrial Quality Control and Disease: Insights into Ischemia-Reperfusion Injury. *Molecular Neurobiology*, **55**, 2547-2564. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0503-9>
- [6] Chen, W., Lv, L., Nong, Z., *et al.* (2020) Hyperbaric Oxygen Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury through Inhibiting Mitochondria Dysfunction and Autophagy. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 4254-4264. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11497>
- [7] Wang, J. and Zhou, H. (2020) Mitochondrial Quality Control Mechanisms as Molecular Targets in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **10**, 1866-1879. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.03.004>
- [8] Feng, Y.S., Madungwe, N.B., da Cruz Junho, C.V. and Bopassa, J.C. (2017) Activation of G Protein-Coupled Oestrogen Receptor 1 at the Onset of Reperfusion Protects the Myocardium against Ischemia/Reperfusion Injury by Reducing Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy. *British Journal of Pharmacology*, **174**, 4329-4344. <https://doi.org/10.1111/bph.14033>
- [9] Jing, H.J., Wang, C., Zhao, L., *et al.* (2021) Propofol Protects Cardiomyocytes from Hypoxia/Reoxygenation Injury via Regulating MALAT1/miR-206/ATG3 Axis. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **35**, e22880. <https://doi.org/10.1002/jbt.22880>
- [10] Yu, L.M., Dong, X., Xue, X.D., *et al.* (2021) Melatonin Attenuates Diabetic Cardiomyopathy and Reduces Myocardial Vulnerability to Ischemia-Reperfusion Injury by Improving Mitochondrial Quality Control: Role of SIRT6. *Journal of Pineal Research*, **70**, e12698. <https://doi.org/10.1111/jpi.12698>

- [11] Le, T.Y., Ashton, A.W., Mardini, M., *et al.* (2014) Role of Androgens in Sex Differences in Cardiac Damage during Myocardial Infarction. *Endocrinology*, **155**, 568-575. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1755>
- [12] Carbonel, A.A.F., Simoes, R.S., Girao, M.J.B.C., Júnior, J.M.S. and Baracat, E.C. (2020) Cardiovascular System and Estrogen in Menopause. *Revista da Associação Médica Brasileira*, **66**, 97-98. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.2.97>
- [13] Knowlton, A.A. and Lee, A.R. (2012) Estrogen and the Cardiovascular System. *Pharmacology & Therapeutics*, **135**, 54-70. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.03.007>
- [14] Chen, B.C., Weng, Y.J., Shibu, M.A., *et al.* (2018) Estrogen and/or Estrogen Receptor α Inhibits BNIP3-Induced Apoptosis and Autophagy in H9c2 Cardiomyoblast Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1298. <https://doi.org/10.3390/ijms19051298>
- [15] Hsieh, D.J.Y., Kuo, W.W., Lai, Y.P., *et al.* (2015) 17β -Estradiol and/or Estrogen Receptor β Attenuate the Autophagic and Apoptotic Effects Induced by Prolonged Hypoxia Through HIF-1 α -Mediated BNIP3 and IGFBP-3 Signaling Blockage. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **36**, 274-284. <https://doi.org/10.1159/000374070>
- [16] Kohn, G.E., Rodriguez, K.M., Hotaling, J. and Pastuszak, A.W. (2019) The History of Estrogen Therapy. *Sexual Medicine Reviews*, **7**, 416-421. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.03.006>
- [17] Liang, J. and Shang, Y.F. (2013) Estrogen and Cancer. *Annual Review of Physiology*, **75**, 225-240. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183708>
- [18] Moreira, A.C., Silva, A.M., Santos, M.S. and Sardão, V.A. (2014) Phytoestrogens as Alternative Hormone Replacement Therapy in Menopause: What Is Real, What Is Unknown. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **143**, 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.01.016>
- [19] Moore, T.R., Franks, R.B. and Fox, C. (2017) Review of Efficacy of Complementary and Alternative Medicine Treatments for Menopausal Symptoms. *Journal of Midwifery & Women's Health*, **62**, 286-297. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12628>
- [20] Prossnitz, E.R. and Barton, M. (2011) The G-Protein-Coupled Estrogen Receptor GPER in Health and Disease. *Nature Reviews Endocrinology*, **7**, 715-726. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.122>
- [21] Lephart, E.D. (2015) Modulation of Aromatase by Phytoestrogens. *Enzyme Research*, **2015**, Article ID: 594656. <https://doi.org/10.1155/2015/594656>
- [22] Ji, W., Wei, S., Hao, P., *et al.* (2016) Aldehyde Dehydrogenase 2 Has Cardioprotective Effects on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Suppressing Mitophagy. *Frontiers in Pharmacology*, **7**, Article 101. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00101>
- [23] Chang, X., Zhang, T., Meng, Q., *et al.* (2021) Quercetin Improves Cardiomyocyte Vulnerability to Hypoxia by Regulating SIRT1/TMBIM6-Related Mitophagy and Endoplasmic Reticulum Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 5529913. <https://doi.org/10.1155/2021/5529913>
- [24] Huang, Z., Liu, Y. and Huang, X. (2018) Formononetin May Protect Aged Hearts from Ischemia/Reperfusion Damage by Enhancing Autophagic Degradation. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 4821-4830.
- [25] Ye, J.X., Lu, S., Wang, M., *et al.* (2020) Hydroxysafflor Yellow A Protects against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Suppressing NLRP3 Inflammasome and Activating Autophagy. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 1170. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01170>
- [26] 李剑, 谢楠, 许璨, 等. 葛根素抑制再灌注大鼠心肌线粒体通透性转换孔开放对心肌细胞凋亡和自噬的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1826-1829.
- [27] 杨楠楠, 崔智慧, 张冰, 等. 灯盏花素通过激活线粒体自噬途径减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(2): 219-225.
- [28] Tan, Z., Liu, H., Song, X., *et al.* (2019) Honokiol Post-Treatment Ameliorates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Enhancing Autophagic Flux and Reducing Intracellular ROS Production. *Chemico-Biological Interactions*, **307**, 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.04.032>
- [29] 卢长青, 贾合磊, 雷震, 等. 五味子乙素通过诱导线粒体自噬减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(3): 418-422, 428.
- [30] Lu, W., He, Y., Yu, T., Huang, K.L. and Liu, S.Z. (2019) Osthole down-Regulates miR-30a and Promotes Autophagy to Protect Rats against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **27**, 178-184. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2019.17294>
- [31] 周友. 尿石素 B 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2020.
- [32] 周友, 朱小艳, 黄建荣, 等. 尿石素 A 通过促进线粒体自噬保护糖尿病小鼠心脏损伤的作用研究[J]. 中国药理学

- 通报, 2020, 36(10): 1385-1390.
- [33] 浦延鹏, 周佳明. 当归挥发油对缺氧/复氧损伤大鼠心肌细胞 H9C2 自噬的调控作用研究[J]. 中国药房, 2020, 31(20): 2492-2497.
- [34] 凌苑娜. 虎状苷后处理促进自噬流减轻心肌缺血再灌注损伤[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [35] 邴森, 张荣怀, 张学军, 等. 白藜芦醇减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤作用的研究[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(9): 918-926.
- [36] 李凤. 芍药苷预处理对大鼠缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡及自噬的调控作用[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [37] Luo, X., Wu, S., Jiang, Y., *et al.* (2020) Inhibition of Autophagy by Geniposide Protects against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *International Immunopharmacology*, **85**, Article ID: 106609. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106609>
- [38] 张东伟, 赵宏月, 李全生, 等. 黄芪甲苷及人参皂苷 Rg1 对高脂大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌线粒体自噬的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 60-64.
- [39] 杨子平. 三七总皂苷通过调控 PINK1/Parkin 途径线粒体自噬抗心肌缺血再灌注损伤的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [40] 赵雨薇. 双参宁心胶囊对心肌缺血再灌注大鼠线粒体自噬相关蛋白 LC3B/PINK1/Parkin 的影响[D]: [硕士学位论文]. 烟台: 滨州医学院, 2020.
- [41] 辛高杰. 双参宁心胶囊调控 FUNDC1 介导的线粒体自噬保护心肌缺血再灌注损伤机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [42] 王佳南, 林建安, 杜苗苗. 丹参酮 II A 对急性心肌梗死大鼠心脏功能和心肌线粒体自噬的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(4): 418-423.
- [43] Ben Salem, I., Boussabbeh, M., Pires Da Silva, J., *et al.* (2017) SIRT1 Protects Cardiac Cells against Apoptosis Induced by Zearalenone or Its Metabolites α - and β -zearalenol through an Autophagy-Dependent Pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **314**, 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.11.012>