

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.051

心力衰竭中线粒体的生物合成及治疗策略*

王欣 李春雷 孙培 闫薇 李竹琴[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:心力衰竭是目前全球共同面对的公共卫生问题之一,是各种心血管疾病发展的最终阶段。传统的强心、利尿、扩张外周血管等治疗措施仅能缓解心力衰竭的症状,但无法逆转在心肌细胞中发生的分子变化。心力衰竭发生、发展的病理生理机制是复杂的、多方面的,包括神经-体液的调节、炎症反应、细胞的肥大及凋亡等机制,其中线粒体的功能障碍是心力衰竭进展中的关键因素之一。心力衰竭中心肌细胞虽然发生代谢障碍,但仍然保持活性,且存在逆转的可能性。因此,在心力衰竭的治疗上不能局限在缓解症状,而应针对心力衰竭中潜在的分子机制,逆转损伤的心肌。研究线粒体在衰竭心肌中发生的病理生理变化,对于逆转心肌的收缩功能具有重要意义。本文就线粒体的生物起源及其针对其起源在心力衰竭中的治疗措施作一综述。

关键词:心力衰竭;线粒体;生物合成;治疗

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1390-05

Mitochondrial Biogenesis and as a Therapeutic Target in Heart Failure*

WANG Xin, LI Chun-lei, SUN Pei, YAN Wei, LI Zhu-qin[△]

(Department of Cardiology, The first affiliated hospital of Harbin medical university, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Heart failure is a pressing public health problem with no curative treatment currently available. The existing therapies provide symptomatic relief, but are unable to reverse molecular changes that occur in cardiomyocytes. The mechanisms of heart failure are complex and multiple, but mitochondrial dysfunction appears to be a critical factor in the development of this disease. Thus, it is important to focus research efforts on targeting mitochondrial dysfunction in the failing heart to revive the myocardium and its contractile function. So studying the pathology occurred in the mitochondria of failing heart is of great significance for reversing myocardial systolic function. In this paper, we will review the mitochondrial biogenesis and the treatment of heart failure.

Key words: Heart Failure; Mitochondria; Biogenesis; Therapeutic

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)07-1390-05

前言

二十世纪以来,不良心血管事件患者的生存率得到显著地提高,然而心脏病仍是工业化国家死亡的主要原因之一,仅美国每年就约有 2700 万人死于心脏病,因心脏病的花费约 400 亿美元,且 1 年内的死亡率为 20%^[1]。心力衰竭已成为全球一个重大的公共卫生问题。虽然对门诊慢性心力衰竭患者的治疗已取得显著的进展,但出院后 60-90 天的患者死亡率和再住院率分别高达 15%和 30%^[2]。

心力衰竭的主要治疗目标是恢复心脏功能。最近研究表明,心力衰竭患者的心功能可以有有效的逆转,甚至在心脏结构发生变化后,因此,衰竭的心肌可以认为是“可行但是不正常”的,而不是不可逆转的损伤。这一发现为合理治疗心力衰竭开辟了一个新的途径,以心肌细胞为治疗目标,而不是以往间接通过抑制神经激素系统或诱导血管舒张等方式。

心力衰竭发生、发展的机制是复杂的、多方面的,目前尚未

完全明确。在衰竭的心肌细胞中,几乎所有的病理生理学都发生改变,以往十年的研究已经证实,线粒体的功能障碍在细胞肥大和心力衰竭进展中具有重要作用。首先,在发生功能障碍的小鼠和人类心肌细胞中,遗传基因的突变可破坏线粒体的功能^[3,4]。第二,目前心力衰竭的治疗措施,如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂 II(ATII)可显著改善非缺血型和缺血型心力衰竭患者的生存状况,这与改善线粒体的功能有关^[5,6]。最后,衰竭心肌细胞虽然发生代谢障碍,但仍然保持活性,且存在逆转的可能性^[7]。因此,在心力衰竭的治疗上不能局限在缓解症状,而应针对心力衰竭中潜在的分子机制,逆转损伤的心肌。以下将讨论线粒体的生物合成及在衰竭心肌细胞中发生的病理改变,并讨论可能发生逆转的机制,从而达到保护心脏的治疗目标。

1 线粒体的生物合成

线粒体具有相对独立的遗传系统和生物合成场所,线粒体

* 基金资助:黑龙江省自然科学基金项目(D201185);黑龙江省教育厅项目(11521166)

作者简介:王欣(1985-),男,硕士研究生,主要研究方向:心力衰竭、心肌梗死的研究进展,E-mail:wangxincu@163.com

△ 通讯作者:李竹琴,女,教授,硕士研究生导师,主要研究方向:冠心病、心力衰竭、心律失常、高血压病的研究进展,

E-mail:372553010@qq.com

(收稿日期:2014-06-06 接受日期:2014-06-30)

DNA(mtDNA)是共价闭合的双链DNA,长度约为16.5kb,分为编码区和非编码区,编码区共37个基因,可编码22个tRNA、2个rRNA和13条多肽。线粒体的生物合成需要过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子1 α (PGC-1 α)来调节线粒体基因和核基因组的转录^[8],PGC-1 α 是由细胞核编码的蛋白质,在能量需求的状态下诱发,如心脏负载增加、高ADP/ATP消耗率、寒冷、运动和禁食等^[9,10]。PGC-1 α 通过作用于相应的转录因子刺激线粒体增生,首先结合共同激活核呼吸因子(NRFs)1,2,反过来促进线粒体的编码及生物合成^[11]。第二,PGC-1 α 激活雌激素相关核孤儿受体(ER α),诱导葡萄糖、脂肪酸摄取相关基因的表达,从而增加能量的生成和ATP的转运^[12,13]。最后,PGC-1 α 通过NRF1/2诱导的线粒体转录因子A(Tfam)促进线粒体基因组的复制^[10]。敲除NRF1、ER α 、Tfam基因的特异性心肌,都表现出线粒体体积或功能的降低,更进一步确定其在线粒体生物合成的作用^[14,16]。

对啮齿动物、犬和人类的研究表明,线粒体的破坏在心力衰竭病理生理的早期就已出现,及时逆转线粒体破坏具有一定的心血管保护作用^[17-19]。在啮齿动物和人类心力衰竭后期的心肌中,线粒体的含量和mtDNA的复制明显减少,同时还发现在小鼠和大鼠不同类型的衰竭心肌中PGC-1 α 的表达下调^[20,21]。但是PGC-1 α 在人类心力衰竭中的作用仍存在争议,甚至有矛盾结果的报道^[22]。因为PGC-1 α 可通过磷酸化、乙酰化和稳定蛋白的方式广泛调节蛋白的生成,因此在衰竭的心脏中,人类衰竭心肌中线粒体数量的减少是否与PGC-1 α 信号的异常有关目前仍不清楚。

mtDNA复制缺失可能为线粒体生物合成减少的一个机制,重要的是mtDNA复制的变异在心衰的早期就已存在,此时心肌细胞只发生肥大,并无心力衰竭。心脏负荷增加,DNA复制减少的真正触发点仍未可知,这可能成为动物模型和心衰患者的研究热点。

2 治疗策略

尽管PGC-1 α 在人类心力衰竭中的作用存在争议,但衰竭的心肌细胞中线粒体的增加可能是有益的。事实证明,血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利可以增加犬类冠脉结扎后心脏的线粒体含量^[23],这可能是由于刺激线粒体的生物合成而获益。虽然目前并无有效增加线粒体生物合成的药物,但通过加速腺苷-磷酸活化激酶(AMPK)、内皮一氧化氮合酶(eNOS)和其他途径可能成为有效的治疗方法。

2.1 腺苷酸-活化蛋白激酶(AMPK)

AMPK在心脏中的活性呈低表达,但可对多种应激源可表现为正调节反应。在运动诱发的心肌适应性肥大中,AMPK的激活可能是促进增加线粒体生物合成的机制^[24],这与病理性肥大不同,不会导致心力衰竭的发生。AMPK可诱导PGC-1 α 活性,激活NRF1、Tfam^[25]和ERR,AMPK是线粒体生物合成的重要调节器。

AMPK在衰竭的心脏中的活性增加^[26],通过AMPK激动剂同样也可以提供心脏保护。例如,常用的抗糖尿病药二甲双胍可以激活AMPK信号,减少无糖尿病大鼠长期心肌梗死后的梗死面积和改善心脏功能^[27],同时在快速心室起搏的犬的模

型表现出心血管保护作用^[28]。Gundewar等^[29]发现在野生型二甲双胍治疗的心肌梗死或缺血/再灌注的小鼠中表现为PGC-1 α 水平增加和心脏保护功能,但在AMPK敲除的小鼠模型中无此表现。尽管二甲双胍也可通过直接抑制线粒体复合体-I减少糖异生,但二甲双胍处理的大鼠肝脏中总的ATP含量并没有改变,总的线粒体生物能量可能是由于线粒体生物合成增加来维持的^[30]。

越来越多的证据显示心脏AMPK激动剂在肥大和衰竭心肌细胞的心功能的保护作用。许多临床用药已被证实可激活AMPK,包括二甲双胍,5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷酸,噻唑啉二酮类和他汀类药物。此外,ATII受体阻滞剂替米沙坦也可增加培养心肌细胞的AMPK磷酸化水平^[31],这提示该药物的有益作用可能与部分的刺激线粒体的生物合成有关。目前在通过AMPK途径治疗心衰的效果可能是间接通过增加AMP/ATP比、抑制线粒体呼吸或其他细胞和全身效应来实现的。目前以AMPK自身为治疗目标的药物正在研究中,值得注意的是,由Abbott实验室研究的化合物A769662是一种特定的AMPK- β 变构激活剂,A769662可减少低脂和高脂肪饮食喂养大鼠的梗死面积^[32],这为直接激活AMPK从而达到心脏的保护作用提供了实验室证据。但是,该化合物抑制了26S蛋白酶体,通过AMPK独立依赖机制导致细胞周期停止,限制了其临床应用前景^[33]。

在AMPK受体激动剂治疗心力衰竭的研究中需要注意以下几点:首先,AMPK激动剂可能只适用于治疗由病因定义的心力衰竭。尽管AMPK激活可以保护缺血和缺血/再灌小鼠模型的心肌,但它对由慢性容量负荷过重引起的心功能不全无效^[34]。第二,AMPK在机体调节中广泛的表达和调节,同时在异种组织中各亚单位的组成复杂^[35],因此,要达到最大的临床效益和减少毒性,AMPK的特定亚型必须有针对性。因此,研究AMPK不同亚型的表达模式和功能为发展新的治疗受体激动剂打下基础。

2.2 eNOS/NO/cGMP

一氧化氮(NO)是一种由内皮细胞释放的扩散细胞信号分子,可增加环鸟苷酸(cGMP)的生成并导致平滑肌松弛。这种酶同样在心脏中也有表达,通过NO和cGMP激活许多潜在的心血管保护途径^[36]。最近的证据表明,eNOS/NO/cGMP途径是线粒体生物合成的重要的调节机制。cGMP依赖蛋白激酶转基因小鼠的骨骼肌中,线粒体的数量、大小增加,PGC-1 α 、NRF-1、Tfam的表达上调^[37]。应用NO供体处理的棕色脂肪,通过cGMP和PGC-1 α 途径诱导线粒体生物合成,同时增加线粒体的平均体积密度^[38]。eNOS的级联激活同样会增加许多细胞系的线粒体数量,但在eNOS敲除的小鼠中,线粒体的DNA、大小在心脏、肝脏、脑、肾和骨骼肌中下降^[39]。但通过eNOS/NO/cGMP途径诱导线粒体生物合成的机制仍不明确。

eNOS/NO/cGMP途径可以通过磷酸二酯酶(PDEs)抑制剂的调整,磷酸二酯酶可催化降解cGMP。PDE-5抑制剂(PDE5Is)是最初用于治疗心绞痛,但目前用于勃起功能障碍和肺动脉高压的治疗。重要的是,它可通过上调PGC-1 α 、增加mtDNA复制从而刺激线粒体的生物合成^[40]。已有明确证据表明,PDE5Is能够延缓动物和人类心力衰竭的进展,同时可逆转重塑的心肌。

几个小型的临床试验发现 PDE5Is 可改善充血性心力衰竭患者的血流动力学^[41]。从 1980 年到 2011 年的文献证实 PDE5Is 可改善心力衰竭 II、III 级(New York 分级)患者的心脏指数、射血分数和其他心功能的指标^[42]。

PDE5I 在衰竭心脏中维持线粒体质量和功能的作用机制需要进一步研究, 因为 eNOS/NO/cGMP 途径和线粒体生物合成之间的关系大部分是通过研究非心肌组织和细胞获得的。此外, 其他 PDE 亚型与线粒体的生物起源具有特异性, 特别是在心肌细胞中。

除了 PDE5Is 外, NO/cGMP 途径也可由 eNOS 直接激活, 特别是在心脏负荷增加的情况下。血流动力学压力可造成 eNOS 解耦联, 活性丧失, ROS 增加^[43]。补充 BH4(四氢生物蝶呤)可以防止 eNOS 解耦联, 改善小鼠因压力负荷过重导致的左心室肥大、心脏功能障碍和纤维化^[44,45]。重要的是, 叶酸可以补充缺乏的 BH4, 且已经被证实可以通过增加 eNOS 的活性保护心脏。叶酸缺乏和 BH4 合成抑制与线粒体数量和功能降低相关^[45], 而且叶酸治疗对 I/R 的大鼠具有改善心脏功能的作用^[46]。最后, 我们应该认识到 NO 潜在的损伤, 因为 NO 可通过与细胞色素 C 可逆性结合抑制线粒体能量生产, 增加活性氧和活性氮的生成^[47]。NO 同样也可以激活线粒体通透性转换孔开放并诱导细胞凋亡^[48]。

2.3 白藜芦醇

白藜芦醇, 它是红酒中具有心血管保护作用的一种多酚化合物, 最近研究显示白藜芦醇可有效地刺激线粒体生物合成。白藜芦醇可同时激活 eNOS^[49] 和 AMPK^[50], 并通过上调 PGC-1 α 、NRFs 和 Tfam, 增加线粒体的生物合成^[49,50]。在应用白藜芦醇处理的小鼠骨骼肌中, 线粒体的大小、密度、DNA 含量、线粒体酶活性和氧化能力都明显提高。同时可改善运动机能和降低静息心率^[51]。

白藜芦醇对心脏的有益作用已得到广泛的证实。两组独立数据研究显示, 白藜芦醇可以在不降低血压的情况下预防心功能不全的发生, 表明该化合物可直接作用于心脏。重要的是, 白藜芦醇可改善盐敏感性高血压大鼠和肾素、血管紧张素转基因大鼠线粒体的质量、生物合成和功能^[52,53]。一个对 40 名心肌梗死患者的人类临床试验发现, 每天给予 10 mg 白藜芦醇 3 个月, 患者心脏的舒张功能得到明显改善, 同时可改善血管内皮功能, 降低低密度脂蛋白水平, 但没有评估线粒体的生成和功能^[54]。不过需要注意的是, 白藜芦醇在逆转大鼠因容量负荷过重引起的心脏肥大方面无明显效果^[55]。因此, 白藜芦醇在临床上只适用于高血压或心肌梗死后的患者。

在白藜芦醇第一阶段的研究中, 健康志愿者在 4 周的试验期内无明显的毒副作用出现^[56]。但是, 白藜芦醇半衰期较短, 仅为 8-14 分钟, 且在体内广泛代谢^[57], 因此, 不能从动物实验中轻易的推断对人体的有效剂量。研发半衰期较长的白藜芦醇类似物可克服这些限制。

2.4 其他策略

雌激素的心血管保护效应在各种动物模型的研究中已经得到证实。此外, 流行病学研究表明, 与男性相比, 绝经前女性具有较低的心血管疾病风险。雌激素的类似化合物可通过诱导

NFR-1 的表达和增加 mtDNA 的数目来刺激线粒体的生物合成^[58]。但是雌激素替代疗法不仅没有减少反而增加了绝经后女性的心脏事件^[59], 因此需要进一步研究它的风险、获益和适用人群。

3 展望

综上所述, 线粒体的功能障碍在心力衰竭的发生、发展中具有重要的作用, 通过阻断心肌线粒体病理生理改变可有效逆转心功能不全, 虽然目前仍无有效的干预线粒体病变的措施, 但从线粒体生物合成阶段预防心力衰竭的发生、发展, 为未来治疗心力衰竭提供广阔的前景。

参考文献(References)

- [1] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2010, 121: e46-215
- [2] Gheorghiade M, Peterson ED. Improving postdischarge outcomes in patients hospitalized for acute heart failure syndromes [J]. *JAMA*, 2011, 305(23): 2456-2457
- [3] Dai DF, Chen T, Wanagat J, et al. Age-dependent cardiomyopathy in mitochondrial mutator mice is attenuated by overexpression of catalase targeted to mitochondria[J]. *Aging Cell*, 2010, 9(4): 536-544
- [4] Mayr JA, Haack TB, Graf E, et al. Lack of the mitochondrial protein acylglycerol kinase causes Sengers syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(2): 314-320
- [5] Sanbe A, Tanonaka K, Kobayashi R, et al. Effects of long-term therapy with ACE inhibitors, captopril, enalapril and trandolapril, on myocardial energy metabolism in rats with heart failure following myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1995, 27(10): 2209-2222
- [6] Feng X, Luo Z, Ma L, et al. Angiotensin II receptor blocker telmisartan enhances running endurance of skeletal muscle through activation of the PPAR- δ /AMPK pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(7): 1572-1581
- [7] Ardehali H, Sabbah HN, Burke MA, et al. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(2): 120-129
- [8] Puigserver P, Wu Z, Park CW, et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis [J]. *Cell*, 1998, 92(6): 829-839
- [9] Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: the central role of PGC-1 α . *Cardiovasc Res*, 2008, 79(2): 208-217
- [10] Kelly DP, Scarpulla RC. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(4): 357-368
- [11] Wu Z, Puigserver P, Andersson U, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1[J]. *Cell*, 1999, 98(1): 115-124
- [12] Dufour CR, Wilson BJ, Huss JM, et al. Genome-wide orchestration of cardiac functions by the orphan nuclear receptors ERR α and gamma[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(5): 345-356
- [13] Huss JM, Torra IP, Staels B, et al. Estrogen-related receptor α directs peroxisome proliferator-activated receptor α signaling in the

- transcriptional control of energy metabolism in cardiac and skeletal muscle[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(20): 9079-9091
- [14] Huo L, Scarpulla RC. Mitochondrial DNA instability and periimplantation lethality associated with targeted disruption of nuclear respiratory factor 1 in mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(2): 644-654
- [15] Huss JM, Imahashi K, Dufour CR, et al. The nuclear receptor ERR α is required for the bioenergetic and functional adaptation to cardiac pressure overload[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(1): 25-37
- [16] Larsson NG, Wang J, Wilhelmsson H, et al. Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice[J]. *Nat Genet*, 1998, 18(3): 231-236
- [17] Faerber G, Barreto-Perreia F, Schoepe M, et al. Induction of heart failure by minimally invasive aortic constriction in mice: reduced peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator levels and mitochondrial dysfunction [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(2): 492-500
- [18] Marin-Garcia J, Goldenthal MJ, Damle S, et al. Regional distribution of mitochondrial dysfunction and apoptotic remodeling in pacing-induced heart failure[J]. *J Card Fail*, 2009, 15(8): 700-708
- [19] Sebastiani M, Giordano C, Nediani C, et al. Induction of mitochondrial biogenesis is a maladaptive mechanism in mitochondrial cardiomyopathies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(14):1362-1369
- [20] Sun CK, Chang LT, Sheu JJ, et al. Losartan preserves integrity of cardiac gap junctions and PGC-1 α gene expression and prevents cellular apoptosis in remote area of left ventricular myocardium following acute myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2007, 48(4): 533-546
- [21] Watson PA, Reusch JE, McCune SA, et al. Restoration of CREB function is linked to completion and stabilization of adaptive cardiac hypertrophy in response to exercise[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1): H246-259
- [22] Karamanlidis G, Bautista-Hernandez V, Fynn-Thompson F, et al. Impaired mitochondrial biogenesis precedes heart failure in right ventricular hypertrophy in congenital heart disease [J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(6): 707-713
- [23] Yanagishita T, Tomita M, Itoh S, et al. Protective effect of captopril on ischemic myocardium[J]. *Jpn Circ J*, 1997, 61(2):161-169
- [24] Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, et al. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 α in human skeletal muscle[J]. *J Appl Physiol*, 2009, 106(3): 929-934
- [25] Kukidome D, Nishikawa T, Sonoda K, et al. Activation of AMP-activated protein kinase reduces hyperglycemia-induced mitochondrial reactive oxygen species production and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 120-127
- [26] Kim M, Shen M, Ngoy S, et al. AMPK isoform expression in the normal and failing hearts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(5): 1066-1073
- [27] Yin M, van der Horst IC, van Melle JP, et al. Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(2): H459-468
- [28] Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase[J]. *Circulation*, 2009, 119(19): 2568-2577
- [29] Gundewar S, Calvert JW, Jha S, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure[J]. *Circ Res*, 2009, 104(3): 403-411
- [30] Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain[J]. *Biochem J*, 2000, 348(3): 607-714
- [31] Sanbe A, Tanonaka K, Kobayasi R, et al. Effects of long-term therapy with ACE inhibitors, captopril, enalapril and trandolapril, on myocardial energy metabolism in rats with heart failure following myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1995, 27(10): 2209-2222
- [32] Song T, Lv LY, Xu J, et al. Diet-induced obesity suppresses sevoflurane preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury: role of AMP-activated protein kinase pathway [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2011, 236(12): 1427-1436
- [33] Moreno D, Knecht E, Viollet B, et al. A769662, a novel activator of AMP-activated protein kinase, inhibits non-proteolytic components of the 26S proteasome by an AMPK-independent mechanism [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(17): 2650-2654
- [34] Benes J, Kazdova L, Drahota Z, et al. Effect of metformin therapy on cardiac function and survival in a volume-overload model of heart failure in rats[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 121(1): 29-41
- [35] Kim M, Tian R. Targeting AMPK for cardiac protection: opportunities and challenges[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4): 548-553
- [36] Manoury B, Montiel V, Balligand JL. Nitric oxide synthase in post-ischaemic remodelling: new pathways and mechanisms [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2) :304-315
- [37] Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, et al. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity[J]. *Diabetes*, 2009, 58(12): 2880-2892
- [38] Nisoli E, Clementi E, Tonello C, et al. Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures[J]. *Br J Pharmacol*, 1998, 125(4): 888-894
- [39] Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide [J]. *Science*, 2003, 299(5608): 896-899
- [40] De Toni L, Strapazzon G, Giansello L, et al. Effects of type 5-phosphodiesterase inhibition on energy metabolism and mitochondrial biogenesis in human adipose tissue ex vivo [J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(10): 738-741
- [41] Schwartz BG, Levine LA, Comstock G, et al. Cardiac uses of phosphodiesterase-5 inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(1): 9-15
- [42] Cvelich RG, Roberts SC, Brown JN. Phosphodiesterase type 5 inhibitors as adjunctive therapy in the management of systolic heart failure[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(12): 1551-1558
- [43] Moens AL, Takimoto E, Tocchetti CG, et al. Reversal of cardiac hypertrophy and fibrosis from pressure overload by tetrahydrobiopterin: efficacy of recoupling nitric oxide synthase as a therapeutic strategy [J]. *Circulation*, 2008, 117(20): 2626-2636
- [44] Moens AL, Ketner EA, Takimoto E, et al. Bi-modal dosedependent cardiac response to tetrahydrobiopterin in pressureoverload induced hypertrophy and heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4): 564-569

- [45] Ceylan-Isik AF, Guo KK, Carlson EC, et al. Metallothionein abrogates GTP cyclohydrolase I inhibition-induced cardiac contractile and morphological defects: role of mitochondrial biogenesis[J]. Hypertension, 2009, 53(6):1023-1031
- [46] Moens AL, Champion HC, Claeys MJ, et al. High-dose folic acid pre-treatment blunts cardiac dysfunction during ischemia coupled to maintenance of high-energy phosphates and reduces postreperfusion injury[J]. Circulation, 2008, 117(14):1810-1819
- [47] Brown GC, Cooper CE. Nanomolar concentrations of nitric oxide reversibly inhibit synaptosomal respiration by competing with oxygen at cytochrome oxidase[J]. FEBS Lett, 1994, 356(2-3): 295-298
- [48] Vieira HL, Belzacq AS, Haouzi D, et al. The adenine nucleotide translocator: a target of nitric oxide, peroxynitrite, and 4-hydroxynonenal[J]. Oncogene, 2001, 20(32):4305-4316
- [49] Takahashi S, Nakashima Y. Repeated and long-term treatment with physiological concentrations of resveratrol promotes NO production in vascular endothelial cells[J]. Br J Nutr, 2012, 107(6):774-780
- [50] Thandapilly SJ, Wojciechowski P, Behbahani J, et al. Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure [J]. Am J Hypertens, 2010, 23(2):192-196
- [51] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α [J]. Cell, 2006, 127(6):1109-1122
- [52] Rimbaud S, Ruiz M, Piquereau J, et al. Resveratrol improves survival, hemodynamics and energetics in a rat model of hypertension leading to heart failure[J]. PLoS One, 2011, 6(10):e26391
- [53] Biala A, Tauriainen E, Siltanen A, et al. Resveratrol induces mitochondrial biogenesis and ameliorates Ang II-induced cardiac remodeling in transgenic rats harboring human renin and angiotensinogen genes[J]. Blood Press, 2010, 19(3):196-205
- [54] Magyar K, Halmosi R, Palfi A, et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2012, 50(3):179-187
- [55] Wojciechowski P, Juric D, Louis XL, et al. Resveratrol arrests and regresses the development of pressure overload- but not volume overload-induced cardiac hypertrophy in rats [J]. J Nutr, 2010, 140(5): 962-968
- [56] Patel KR, Scott E, Brown VA, et al. Clinical trials of resveratrol[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1215:161-169
- [57] Wang H, Yang YJ, Qian HY, et al. Resveratrol in cardiovascular disease: what is known from current research? Heart Fail Rev, 2012, 17(3):437-448
- [58] Mattingly KA, Ivanova MM, Riggs KA, et al. Estradiol stimulates transcription of nuclear respiratory factor-1 and increases mitochondrial biogenesis[J]. Mol Endocrinol, 2008, 22(3):609-622
- [59] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial [J]. JAMA, 2004, 291(14):1701-1712

(上接第 1379 页)

- [17] Chen F, Liu KY, et al. Experiment effect of puerarin on retina in diabetic rats induced by streptozotocin and its mechanisms [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2011, 27(9):1279-84
- [18] 陈放, 徐珊, 吕伟红, 等. 糖尿病大鼠视网膜氧化应激损伤及葛根素的干预作用[J]. 眼科新进展, 2012, 32(1):15-19
- Chen Fang, Xu Shan, Lv Wei-hong, et al. Diabetic rat retinal oxidative stress injury and puerarin intervention role [J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2012, 32(1):15-19
- [19] Bhatwadekar A, Glenn J V, Figarola J L, et al. A new advanced glycation inhibitor, LR-90, prevents experimental diabetic retinopathy in rats [J]. Br J Ophthalmol, 2008, 92:545-547
- [20] Deissler H, Deissler H, Lang S. VEGF-induced effects on proliferation, migration and tight junctions are restored by ranibizumab (Lucentis) in microvascular retinal endothelial cells[J]. Br J Ophthalmol, 2008, 92:839-843
- [21] Kim K M, Jung D H, Jang D S, et al. Puerarin suppresses AGEs-induced inflammation in mouse mesangial cells: a possible pathway through the induction of heme oxygenase-1 expression [J]. Toxicol App l Pharma, 2010, 244:106-113
- [22] Shen J G, Yao M F, Chen X C, et al. Effects of puerarin on receptor for advanced glycation end products in nephridial tissue of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Mol Bio Rep, 2009, 36: 2229-2233
- [23] 薛嘉睿, 郎平, 吴昌凡. 葛根素对糖尿病大鼠视网膜组织中细胞间黏附分子-1表达的影响及意义[J]. 安徽医学, 2009, 30(8):852-854
- Xue Jia-rui, Lang Ping, Wu Chang-fan. The impact and significance of puerarin adhesion molecule-1 expression in the cells in the retinal tissue of diabetic rats[J]. Anhui Medical, 2009, 30(8):852-854