

【综述】

通信作者:陈沁(1969-),女,福建福州人,硕士,主任医师,研究方向:睡眠呼吸障碍;E-mail:939346300@qq.com。

指标如呼吸紊乱指数 (apnea hypopnea index, AHI) 和快速动眼睡眠 (rapid eye movement, REM) 阶段的血氧饱和度下降也与 HbA1c 水平有关^[5]。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 被认为是将 T2DM 与 OSAHS 联系起来的关键因素。但 IR 如何参与 OSAHS 与 T2DM 之间的机制联系,现有的研究证据不足。本文将对近年来 OSAHS 患者 IR 发生机制以及治疗的研究进展进行综述,以期 OSAHS 患者 IR 的研究提供理论依据。

1 OSAHS 患者 IR 的发生机制

1.1 CIH 对 IR 的影响

CIH 是 OSAHS 的核心病理特征,而 IR 是 OSAHS 最常见的代谢并发症。CIH 被认为是影响 HbA1c 水平高低的主要决定因素之一。LI 等^[6]研究发现,对非肥胖小鼠进行连续间歇性缺氧循环会降低其胰岛素敏感性,特别是氧化肌纤维中的葡萄糖利用减少。QIAN 等^[7]通过对 7 000 余例 OSAHS 患者的研究发现,CIH 可能会在缺氧期间破坏葡萄糖稳态,并诱导胰腺 β 细胞复制,导致胰岛素敏感性降低。WANG 等^[8]研究表明,与常氧的健康志愿者比较,间歇性缺氧的健康志愿者的胰岛素敏感性和葡萄糖利用率降低。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是氧化代谢的关键调控因子,GABRYELSKA 等^[9]研究发现,OSAHS 患者 HIF-1 α 表达水平上调。GAINES 等^[10]研究发现,糖尿病大鼠 HIF-1 α 表达增加,胰岛 β 细胞抑制葡萄糖转运并导致 IR。也有研究发现,CIH 导致 IR 和葡萄糖耐量受损可能是由于脂联素、抵抗素和瘦素失调^[11]。HUANG 等^[12]研究发现,OSAHS 患者脂肪组织中的甲基转移酶 3 对降低 CIH 大鼠游离脂肪酸水平和改善 IR 有作用;然而,游离脂肪酸和 IR 之间的因果关系及 CIH 是否通过调节游离脂肪酸水平降低 IR 目前尚不清楚。因此,需要进一步研究 CIH 是通过哪些分子机制调控胰岛 β 细胞功能引起 IR 的发生。

1.2 睡眠碎片化对 IR 的影响

OSAHS 患者睡眠期间反复发生上呼吸道塌陷,出现呼吸暂停导致睡眠破碎。GHARIB 等^[13]研究发现,完全睡眠剥夺会降低 OSAHS 患者的葡萄糖耐量。OLAITHE 等^[14]对普通人群的研究也表明,与睡眠 7~8 h 人群相比,睡眠不足 6 h 人群的糖尿病或葡萄糖耐量减低的患病率更高。第 1 次全国健康和营养调查分析表明,在 8~10 a 的随访期间,睡眠少于 5 h 的人群患糖尿病的风险增加 1.47 倍^[15]。BAMBHROLIYA 等^[16]对 1 000 例男性 OSAHS 患者的研究显示,平均睡眠时间少于 5 h 的受试者患糖尿

病的风险是睡眠时间为 7~8 h 受试者的 2 倍。在一项纳入 70 000 多名非糖尿病成年女性护士的健康调查中发现,睡眠时间短于 5 h 会使其 10 a 内患糖尿病的风险升高 1.57 倍^[17]。综上,睡眠剥夺是糖尿病的独立危险因素之一,OSAHS 患者的睡眠质量和睡眠时间与 IR 之间存在密切关联,但具体是通过何种途径影响的,还需要更深入的研究。

1.3 交感神经系统激活对 IR 的影响

OSAHS 患者由于长期 CIH 和睡眠碎片化,引起化学反射和压力反射功能障碍,诱导交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 激活^[18],改变下丘脑轴,从而导致 IR。有研究表明,伴随呼吸暂停的连续低氧-复氧会影响 OSAHS 患者外周化学感受器的敏感性^[19],诱导皮质增厚和自主神经可塑性,增加 SNS 活动^[20]。ALOMRI 等^[21]研究发现,当健康人入睡时, SNS 的激活水平降低,心率和血压也随之降低;在 OSAHS 患者中, SNS 的激活随着呼吸暂停持续时间和严重程度增加而增加。心律变异性是指心率在一定时间内的波动程度,通常用于评估心脏健康和自主神经系统功能。SEQUEIRA 等^[22]回顾分析成人 OSAHS 患者的心率变异性后发现, OSAHS 患者表现出迷走神经张力降低和交感神经敏感性升高。交感神经系统在葡萄糖代谢调节中发挥重要作用。儿茶酚胺可降低胰岛素敏感性、减少胰岛素介导的葡萄糖摄取、促进胰岛 β 细胞凋亡并降低胰岛素分泌,还可以抑制胰岛素介导的糖生成并增加糖酵解。交感神经血管收缩可能会减少骨骼肌的葡萄糖和胰岛素供应,将血流引导至代谢活动较少的区域,从而减少葡萄糖摄取。因此, OSAHS 引起交感神经系统的激活会对胰岛素敏感性产生一定程度的影响,这在 OSAHS 患者 IR 的发展中起了主要作用。

1.4 下丘脑-垂体-肾上腺轴激活对 IR 的影响

GAN 等^[23]研究发现,中重度 OSAHS 患者午夜时的皮质醇水平与 T2DM 风险相关,皮质醇水平的昼夜变化特征可能代表了该人群糖尿病的早期预防目标。BUBLITZ 等^[24]研究发现,在高海拔或低压条件下,缺氧会增加 OSAHS 患者下丘脑-垂体-肾上腺轴活动和提高循环皮质醇水平。OSAHS 引起机体交感神经系统的激活能有效提升下丘脑-垂体-肾上腺轴的活动,增加皮质醇合成,从而导致 IR 和高血糖。皮质醇和其他糖皮质激素通过增加葡萄糖的产生、减少外周组织的葡萄糖摄取和抑制胰岛 β 细胞释放胰岛素来干扰碳水化合物代谢。OSAHS 患者的 CIH 和睡眠片段化影响了下丘脑-垂体-肾上腺轴的活动,促进 IR 发展。

1.5 炎症对 IR 的影响

OSAHS 的主要病理损害是机体长期间歇性缺氧使机体处于慢性炎症过程。作为全身性炎症指标的常见生物标志物 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 在 OSAHS 中被广泛研究。ZHAO 等^[25]的研究显示,CRP 和 TNF- α 水平在 OSAHS 患者中升高,且与 OSAHS 严重程度呈正相关。该团队另一项研究显示,与健康对照组相比,OSAHS 患者血液中的白细胞介素 (interleukin, IL)-1b、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、IL-18 和 IL-23 均有不同程度的升高^[26]。糖尿病患者本身炎症细胞因子如 IL-6、TNF- α 、CRP、IL-18 和 IL-6 等的循环水平较高,这些因子与 IR 和 T2DM 的发病机制有关^[27-28]。上述炎症通路激活引起炎症蛋白水平改变可能是 OSAHS 的原因或结果^[29]。进一步探讨炎症与 OSAHS 患者 IR 之间的因果关系,有助于研究 OSAHS 患者 IR 的发病机制和开发新的治疗方法。

1.6 铁代谢对 IR 的影响

人体内铁含量在维持细胞正常生长和代谢方面起着至关重要的作用。血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 水平与一些慢性疾病如 T2DM、代谢综合征等的存在或严重程度有关。SF 水平增高使糖尿病发病风险增高,SF 能拮抗胰岛素作用,降低组织对葡萄糖的利用,从而导致血糖升高。SEIFEN 等^[30]研究发现,SF 水平随 AHI 增加而升高,与 AHI 呈正相关,SF 可作为衡量 OSAHS 严重程度的生物化学指标之一。因此,铁代谢也可能参与 OSAHS 患者 IR 的发生发展。

1.7 自噬对 IR 的影响

细胞面临环境变化以及代谢应激的适应性反应被称为自噬,自噬是为维持细胞的稳态反应,通过形成自噬体的方式来降解和清除细胞内已经受损或不再需要的细胞成分。CHEN 等^[31]在未接受治疗的 OSAHS 患者和原发性打鼾患者的血液白细胞中检测自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATG) 的蛋白/基因表达和 DNA 甲基化水平,发现 OSAHS 患者自噬活性受损,且受 DNA 甲基化异常调控,与临床表型相关,并导致细胞凋亡和氧化应激增加。一旦机体出现自噬功能异常,容易产生代谢性疾病如糖尿病、IR、肥胖等。研究报道,T2DM 患者和小鼠脂肪组织中氧化应激、内质网应激增强,自噬相关基因如 LC3B II 和 Atg7 表达水平显著提升^[32]。DING 等^[33]研究发现,在使用高浓度果糖诱导的小鼠肝脏 IR 实验中,雷帕霉素激活后可以抑制肝脏自噬;恢复肝脏自噬后,IR 和内质网应激减轻。ARNAUD

等^[34]在利用高脂饮食诱导的 IR 小鼠实验中发现,当小鼠骨骼细胞中的 mTORC1 显著提升时,其自噬活性会被明显抑制。在 IR 小鼠中发现,与自噬有关的基因表达被抑制,而炎症因子的表达却显著增强^[35]。因此,自噬参与 OSAHS IR 发展的细胞分子机制值得深入研究。

2 OSAHS 患者 IR 的治疗

2.1 褪黑素

褪黑素是一种用于治疗失眠或睡眠障碍的激素,可以改善快速动眼睡眠行为障碍、睡眠时相延迟障碍、时差或与轮班工作相关的睡眠问题^[36]。褪黑素也用于治疗 OSAHS 相关代谢损伤。LIMBEKARR 等^[37]研究报道,OSAHS 患者的血清褪黑素水平异常降低。MONDA 等^[38]研究显示,补充褪黑素后间歇低氧小鼠的炎症、IR 和氧化应激导致的微血管损伤均减少。GNONI 等^[39]研究发现,褪黑素可以通过改变血液中的一氧化氮和抗氧化酶水平来预防血管内皮功能障碍。然而,PASCHOU 等^[40]研究表明,褪黑素会阻止胰岛素分泌,可能对糖尿病的发生有潜在的不利影响。目前,补充褪黑素是否有益于改善 OSAHS 患者的 IR 尚无共识。

2.2 生活方式的转变

鉴于肥胖为 OSAHS 和糖尿病的共同危险因素,减轻体重能够降低 OSAHS 和糖尿病的严重程度。再则,体质量的减轻也会对能量代谢带来持久的良性影响,还能够有效预防心血管事件的发生^[41]。OSAHS 和糖尿病患者的生活方式改变可获得多种益处,包括减轻体质量以及改善 OSAHS 的严重程度和血糖控制^[42]。因此,通过改变生活方式,可以同时改善 OSAHS 以及 IR 的严重程度。

2.3 持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP)

CPAP 是 OSAHS 的一线治疗方法。WILCKENS 等^[43]研究发现,患有严重 OSAHS 的肥胖患者,CPAP 治疗后不仅血糖控制得到改善,胰岛素敏感性也明显增加。HUI 等^[44]应用 CPAP 治疗 OSAHS 患者,结果显示,患者的胰岛素敏感性在 12 周时没有增加,24 周时才增加,这表明延长 CPAP 使用时间的重要性。多数患者对 CPAP 依从性差,常在进入睡眠期的几个小时后停止 CPAP 治疗,导致 REM 相关的 OSAHS 治疗时间不足,甚至出现继发于 REM 相关的肌张力障碍^[45]。CPAP 治疗 OSAHS 不仅可以预防缺氧事件,还可以减少觉醒和夜间交感神经活动,最终改善睡眠连续性。使用 CPAP 也可能降低 OSAHS 带来的不良代谢作用,例如较高水平

的炎症细胞因子和瘦素水平^[46]。但从临床治疗效果来看,多数患者对 CPAP 治疗无法耐受,治疗依从性较差,因此,需要发现更有效、更安全、更方便的治疗方法,以提高患者的健康水平。

3 结论

OSAHS 引起的 CIH 和睡眠碎片化与 IR 的发展密切相关。CIH 和睡眠碎片化激活交感神经系统,促进下丘脑-垂体-肾上腺轴活动,引发全身慢性炎症反应,导致铁代谢和自噬功能异常,这些机制并非独立作用,而是相互交叉影响,共同促进 IR 的发展,并进展为糖耐量减低,最终导致 T2DM。目前,临床上对 OSAHS 患者 IR 的治疗还是以减重和 CPAP 治疗为主,通过改善患者的睡眠呼吸和代谢状况,控制患者的血糖水平。因此,进一步阐明 OSAHS 患者出现 IR 的细胞信号传导分子机制,将有助于提高其诊断率,有益于开发出更有效的预防及治疗措施。

参考文献:

[1] OGURTSOVA K, FERNANDES J D, HUANG Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.

[2] HILL E A, WILLAMS L J, COOPER S A, et al. Objective and subjective prevalence of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in UK adults with down syndrome: a strong marker for diurnal behavioural disturbances[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(9): 1160.

[3] ISOBE Y, NAKATSUMI Y, SUGIYAMA Y, et al. Severity indices for obstructive sleep apnea syndrome reflecting glycemic control or insulin resistance[J]. *Intern Med*, 2019, 58(22): 3227-3234.

[4] ANDRADE C M, PATEL B, VELLANKI M, et al. Safety of gastrointestinal endoscopy with conscious sedation in obstructive sleep apnea[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2017, 9: 552-557.

[5] HIROTSU C, HABA-RUBIO J, TOGEIRO S M, et al. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: a joined Episono and HypnoLaus prospective cohorts study[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(5): 1801150.

[6] LI X Y, HUANG H Y, XU H J, et al. Excessive daytime sleepiness, metabolic syndrome, and obstructive sleep apnea: two independent large cross-sectional studies and one interventional study[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 276.

[7] QIAN Y J, XU H J, WANG Y Y, et al. Obstructive sleep apnea predicts risk of metabolic syndrome independently of obesity: a meta-analysis[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(5): 1077-1087.

[8] WANG F, XIONG X L, XU H J, et al. The association between obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(3): 1011-1019.

[9] GABRYELSKA A, SZMYD B, SZEMRAJ J, et al. Patients with obstructive sleep apnea present with chronic upregulation of serum HIF-1 α [J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(10): 1761-1768.

[10] GAINES J, VGONTZAS A N, FERNANDEZ-MENDOZA J, et al. Increased inflammation from childhood to adolescence predicts sleep apnea in boys: a preliminary study[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 259-265.

[11] FU C, JIANG L, ZHU F, et al. Chronic intermittent hypoxia leads to insulin resistance and impaired glucose tolerance through dysregulation of adipokines in non-obese rats[J]. *Sleep Breath*, 2015, 19(4): 1467-1473.

[12] HUANG X, HUANG X, GUO H, et al. Intermittent hypoxia-induced METTL3 downregulation facilitates MGLL-mediated lipolysis of adipocytes in OSAS[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 352.

[13] GHARIB S A, HURLEY A L, ROSENO M J, et al. Obstructive sleep apnea and CPAP therapy alter distinct transcriptional programs in subcutaneous fat tissue[J]. *Sleep*, 2020, 43(6): zsz314.

[14] OLAITHE M, BUCKS R S, HILLMAN D R, et al. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 38: 39-49.

[15] JASEJAA H, GOYAL M, MISHRA P. Drug-resistant epilepsy and obstructive sleep apnea: exploring a link between the two[J]. *World Neurosurgery*, 2021, 146: 210-214.

[16] BAMBHROLIYA Z, SANDRUGU J, LOWE M, et al. Diabetes, polycystic ovarian syndrome, obstructive sleep apnea, and obesity: a systematic review and important emerging themes[J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e26325.

[17] ZHAO L, LIU Y, WANG X. TNF- α promotes insulin resistance in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 568.

[18] KACZMARSKI P, KARUGA FF, SZMYD B, et al. The role of inflammation, hypoxia, and opioid receptor expression in pain modulation in patients suffering from obstructive sleep apnea[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9080.

[19] WANG W, ZHENG Y, LI M, et al. Recent advances in studies on the role of neuroendocrine disorders in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome-related atherosclerosis[J]. *Nat Sci Sleep*, 2021, 13: 1331-1345.

[20] TAYLOR K S, MILLAR P J, MURAI H, et al. Cortical autonomic network gray matter and sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2018, 41(2): 208.

[21] ALOMRI R M, KENNEDY G A, WALI S O, et al. Association between nocturnal activity of the sympathetic nervous system and cognitive dysfunction in obstructive sleep apnoea[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11990.

[22] SEQUEIRA V C C, BANDEIRA P M, AZEVEDO J C M. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review[J]. *Sleep Sci*, 2019, 12(3): 214-221.

[23] GAN L, LI N, HEIZHATI M, et al. Diurnal cortisol features with type 2 diabetes in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a cohort study[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(9): e679-e686.

[24] BUBLITZ M H, MONTEIRO J F, CARAGANIS A, et al. Obstructive sleep apnea in gestational diabetes: a pilot study of the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(1): 87-93.

[25] ZHAO Y M, TAN W, FEI Y Q, et al. The causal relationships between obstructive sleep apnea and elevated CRP and TNF- α protein levels[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1578-1589.

[26] YI M, ZHAO W, FEI Q, et al. Causal analysis between altered levels of interleukins and obstructive sleep apnea[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888644.

[27] BHATT S P, GULERIA R, KABRA S K. Metabolic alterations and systemic inflammation in overweight/obese children with obstructive

tive sleep apnea[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252353.

[28] MANIACI A, IANNELLA G, COCUZZA S, et al. Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 277.

[29] UNNIKRISHNAN D, JUN J, POLOTSKY V. Inflammation in sleep apnea; an update[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16(1): 25-34.

[30] SEIFEN C, PORDZIK J, HUPPERTZ T, et al. Serum ferritin levels in severe obstructive sleep apnea[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(6): 1154.

[31] CHEN Y C, LIN I C, SU M C, et al. Autophagy impairment in patients with obstructive sleep apnea modulates intermittent hypoxia-induced oxidative stress and cell apoptosis via hypermethylation of the ATG5 gene promoter region[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 82.

[32] GUO Q, XU L, LI H, et al. Progranulin causes adipose insulin resistance via increased autophagy resulting from activated oxidative stress and endoplasmic reticulum stress[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 25-31.

[33] DING H, GUO H, CAO J. The importance of autophagy regulation in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(3): 1211-1218.

[34] ARNAUDD C, BOCHATON T, PEPIN J L, et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: pathophysiological mechanisms[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113(5): 350-358.

[35] GUO X, SHI Y, DU P, et al. HMGB1/TLR4 promotes apoptosis and reduces autophagy of hippocampal neurons in diabetes combined with OSA[J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117020.

[36] POZA J J, PUJOL M, ORTEGA-ALBÁS J J, et al. Melatonin in sleep disorders[J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2022, 37(7): 575-585.

[37] LIMBERARR N, PHAM J, BUDHIRAJA R, et al. NREM parasomnias: retrospective analysis of treatment approaches and comorbidities[J]. *Clocks Sleep*, 2022, 4(3): 374-380.

[38] MONDA V M, GENTILE S, PORCELLATI F, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and obstructive sleep apnea; a novel paradigm for additional cardiovascular benefit of SGLT2 inhibitors in subjects with or without type 2 diabetes[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(11): 4837-4846.

[39] GNONI V, ILIC K, DRAKATOS P, et al. Obstructive sleep apnea and multiple facets of a neuroinflammatory response; a narrative review[J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(2): 564-574.

[40] PASCHOU S A, BLETSAA E, SALTIKI K, et al. Sleep apnea and cardiovascular risk in patients with prediabetes and type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 4989.

[41] ZOU J, LIU Y, XU H, et al. Association of apnea-hypopnea index during rapid eye movement sleep with insulin resistance in patients with suspected obstructive sleep apnea; a cross-sectional study[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3): 243.

[42] GEORGOULISM, YIANNIKOURS N, KECHRIBARI I, et al. Cardiometabolic benefits of a weight-loss mediterranean diet/lifestyle intervention in patients with obstructive sleep apnea; the “mimosa” randomized clinical trial[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1570.

[43] WILCKENS K A, JEON B, MORRIS J L, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on sleep architecture in adults with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes[J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 924069.

[44] HUI D S C, NG S S S, WONG G L H, et al. Obstructive sleep apnoea and continuous positive airway pressure therapy for patients with non-alcoholic fatty liver disease; abridged secondary publication[J]. *Hong Kong Med J*, 2022, 28(Suppl 1): 42-45.

[45] LABARCA G, SCHMIDT A, DREYSE J, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 58: 101446.

[46] NG S S S, WONG V W S, WONG G L H, et al. Continuous positive airway pressure does not improve nonalcoholic fatty liver disease in patients with obstructive sleep apnea. A randomized clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(4): 493-501.

(本文编辑:李胜利)

(上接第 985 页)

[73] 苏洁, 杨群菲. 黄芩苷调节细胞周期对缺氧神经细胞的保护作用研究[J]. *中国药师*, 2020, 23(10): 1949-1952.

SU J, YANG Q F. Protective effect of baicalin on hypoxic nerve cells through adjusting cell cycle[J]. *China Pharmacist*, 2020, 23(10): 1949-1952.

[74] 石雪芹. 汉黄芩苷对学习记忆损伤小鼠的神经保护作用及其机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.

SHI X Q. Neuroprotective effect of Oxorindin on learning and memory impairment in mice and its mechanism[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020.

[75] 周丽. 野黄芩苷对多柔比星慢性心脏毒性的保护作用及机制研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2022.

ZHOU L. Protective effect and mechanism of wild Baicalin on doxorubicin induced chronic cardiac toxicity [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2022.

[76] IRRERA N, PALLIO G, MANNINO F, et al. Administration of a nutraceutical mixture composed by aloe arborescens, annona muricata, morinda citrifolia, beta rubra, *Scutellaria baicalensis*, and vaccinium myrtillus reduces doxorubicin-induced side effects[J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(2): 343-351.

[77] WANG Y, LI L, LIU G, et al. Baicalein protects cardiomyocytes from oxidative stress induced programmed necrosis by stabilizing carboxyl terminus of HSC70-interacting protein[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 311: 83-90.

[78] SHI X, ZHANG B, CHU Z, et al. Wogonin inhibits cardiac hypertrophy by activating Nrf-2-mediated antioxidant responses[J]. *Cardiovasc Ther*, 2021, 2021: 9995342.

[79] LIU B Y, LI L, LIU G L, et al. Baicalein attenuates cardiac hypertrophy in mice via suppressing oxidative stress and activating autophagy in cardiomyocytes[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(5): 701-714.

[80] LI J, YANG Y, WANG H, et al. Baicalein ameliorates myocardial ischemia through reduction of oxidative stress, inflammation and apoptosis via TLR4/MyD88/MAPK (S)/NF-κB pathway and regulation of Ca²⁺ homeostasis by L-type Ca²⁺ channels[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 842723.

(本文编辑:周二强)