

茶多酚基于活性氧-线粒体途径发挥心血管保护作用的研究进展

邓婷婷, 皮锦蝉, 彭小平, 姚于飞, 李义全, 李文娟

Research Progress of ROS-Mitochondrial Pathway on Cardiovascular Protection of Tea Polyphenols

DENG Tingting, PI Jinchan, PENG Xiaoping, YAO Yufei, LI Yiquan, and LI Wenjuan

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2024040263>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

线粒体介导的二十二碳六烯酸(DHA)抗氧化机制研究进展

Research Progress of Mitochondrial-Mediated Docosahexaenoic Acid (DHA) Antioxidation

食品工业科技. 2022, 43(10): 475-481 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021060190>

茶多酚抗肥胖的研究进展

Research Progress on Anti Obesity Effects of Tea Polyphenols

食品工业科技. 2024, 45(16): 474-479 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2023100101>

茶多酚生物活性及作用机制研究进展

Research Progress on Bioactivity and Mechanism of Tea Polyphenols

食品工业科技. 2024, 45(13): 333-341 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2023070168>

茶多酚的抗癌作用机制及EGCG纳米载体技术研究进展

Research Progress on the Anticancer Mechanism of Tea Polyphenol and EGCG Nanocarrier Technology

食品工业科技. 2019, 40(16): 343-348 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.16.057>

食源性黄酮类化合物调控自噬干预疾病的研究进展

Research Progress of Foodborne Flavonoids Interfering with Diseases by Regulating Autophagy

食品工业科技. 2020, 41(16): 326-333 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020.16.052>

茶多酚提取与纯化方法及其功能活性研究进展

Research Progress on Extraction and Purification Methods of Tea Polyphenols and Its Functional Activities

食品工业科技. 2019, 40(5): 322-328,332 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.05.055>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

邓婷婷, 皮锦蝉, 彭小平, 等. 茶多酚基于活性氧-线粒体途径发挥心血管保护作用的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2025, 46(4): 434-442. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024040263

DENG Tingting, PI Jinchan, PENG Xiaoping, et al. Research Progress of ROS-Mitochondrial Pathway on Cardiovascular Protection of Tea Polyphenols[J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(4): 434-442. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024040263

· 专题综述 ·

茶多酚基于活性氧-线粒体途径发挥心血管保护作用的研究进展

邓婷婷¹, 皮锦蝉^{1,2}, 彭小平³, 姚于飞⁴, 李义全⁵, 李文娟^{1,3,*}

(1.南昌大学食品科学与资源挖掘全国重点实验室, 江西南昌 330047;

2.南昌大学未来科技学院, 江西南昌 330031;

3.南昌大学第一附属医院, 江西南昌 330006;

4.江西中医药大学附属医院, 江西南昌 330006;

5.江西省太阳红茶业有限公司, 江西九江 332300)

摘要:心血管疾病是全球首要致死病因, 其中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 失衡和线粒体功能障碍是导致其发生的重要机制。线粒体是 ROS 产生的主要场所, 也是 ROS 攻击的靶点。大量研究证实, 茶多酚能够调控 ROS 生成和保护线粒体结构与功能, 对心血管具有显著的保护作用。因此, 本文在介绍 ROS 的来源及其危害的基础上, 概括了 ROS-线粒体与心血管疾病发生和发展的内在联系以及茶多酚对 ROS 的清除作用, 并重点对近年来茶多酚通过 ROS-线粒体途径对心血管保护作用的研究进展展开综述。从 ROS-线粒体视角阐明了茶多酚主要通过调控线粒体融合与分裂蛋白的表达、降低线粒体膜通透性转换孔的开放程度、维持细胞钙稳态、减轻线粒体 DNA 损伤以及调控线粒体凋亡的信号转导以改善心血管疾病, 并进一步对茶多酚的应用前景进行展望, 旨在为相关领域的研究和应用提供参考。

关键词:活性氧 (ROS), 线粒体, 心血管疾病, 茶多酚, 信号转导机制

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2025)04-0434-09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2024040263

本文网刊:



Research Progress of ROS-Mitochondrial Pathway on Cardiovascular Protection of Tea Polyphenols

DENG Tingting¹, PI Jinchan^{1,2}, PENG Xiaoping³, YAO Yufei⁴, LI Yiquan⁵, LI Wenjuan^{1,3,*}

(1.State Key Laboratory of Food Science and Resources, Nanchang University, Nanchang 330047, China;

2.College of Future Technology, Nanchang University, Nanchang 330031, China;

3.First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China;

4.Affiliated Hospital of Jiangxi Traditional Chinese Medicine University, Nanchang 330006, China;

5.Jiangxi Taiyang Hong Tea Industry Co., Ltd., Jiujiang 332300, China)

Abstract: Reactive oxygen species (ROS) imbalance and mitochondrial dysfunction played critical roles in the pathogenesis of cardiovascular diseases which are the leading cause of death worldwide. Mitochondrion is the main ROS production, which is also the vulnerable target for ROS attack. Compelling evidence has been provided that tea polyphenols could regulate ROS generation and protect mitochondrial structure and function, contributing to its beneficial health effects

收稿日期: 2024-04-22

基金项目: 江西省中医药管理局项目 (2023B1301); 南昌大学江西省财政科技专项“包干制”试点示范项目 (ZBG20230418013); 江西省“三区人才”项目 (9202-0210208651)。

作者简介: 邓婷婷 (2001-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品工程, E-mail: 1844306703@qq.com。

* 通信作者: 李文娟 (1982-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 营养与食品卫生学, E-mail: wenjuanli@ncu.edu.cn。

on cardiovascular protection. Hence, the article introduces the sources and detrimental effects of ROS, then the intrinsic connections between ROS, mitochondria, and the development of cardiovascular diseases, as well as the ROS-scavenging effects of tea polyphenols are summarized. From the perspective of ROS-mitochondrial pathway, the article elucidates how tea polyphenols behaved the beneficial effects against cardiovascular diseases by modulating the expression of mitochondrial fusion and fission proteins, reducing the opening of mitochondrial membrane permeability transition pore, maintaining cellular calcium homeostasis, mitigating mitochondrial DNA damage and regulating mitochondrial apoptosis signaling pathways. Correspondingly, the potential applications of tea polyphenols are discussed, aiming to provide valuable insights for research and application in related fields.

Key words: reactive oxygen species (ROS); mitochondria; cardiovascular disease; tea polyphenols; signal transduction mechanism

心血管疾病是危及人类健康的“头号杀手”^[1]。近年来,因肥胖现象盛行以及人口老龄化加剧,罹患心血管疾病风险的人群规模呈不断上升趋势^[2]。世界卫生组织发布的《2019 年全球卫生估计报告》统计发现缺血性心脏病是非传染性疾病中最大的致死病因,占总死亡人数的 16%^[3]。心血管疾病是心脏疾病和血管疾病的统称,包括冠心病、心肌炎、心律失常和心力衰竭等,是一种世界范围内严重威胁人类健康的主要疾病^[4]。ROS 的过量生成是人类疾病元凶,与心血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病和癌症的发生发展密切相关^[5]。生物体内的 ROS 可在线粒体、细胞膜、内质网和核膜等位点伴随着机体新陈代谢而产生。线粒体作为细胞的“能量工厂”,在氧化磷酸化代谢过程中不可避免地导致 ROS 生成,同时也成为了 ROS 攻击的主要靶点^[6]。心脏是高能量需求器官,线粒体含量丰富,因此,维持线粒体的正常结构与功能及 ROS 的平衡对于确保心脏的正常运转具有重要意义^[7]。

茶多酚是茶叶中最重要的生物活性成分,具有降血压、降血脂和抗动脉粥样硬化等心血管保护活性^[8]。近年来,随着对茶多酚研究的深入,其在心血管保护方面的机制和应用得到了进一步的阐明和扩展。大量研究表明,茶多酚是较好的天然抗氧化剂,可以清除生物体内过剩的 ROS,抑制氧化应激,保护线粒体结构与功能,避免生物体遭受 ROS 引起的氧化损伤^[9-10]。由此可见,茶多酚对保护心血管和促进人体健康具有积极意义,在心血管疾病的防治方面具有广阔的开发和应用前景。本文从 ROS-线粒体途径出发,综述了茶多酚在心血管保护作用方面的研究进展。期望推动茶多酚在食品工业中的广泛应用,为开发功能性食品和健康补充剂等提供科学依据,为茶多酚在食品工业中的应用与研究提供一定的参考。

1 ROS 的来源与危害

ROS 是生物体内与氧代谢有关的,或环境中由氧组成的,含氧且具有不成对电子的原子、分子、离子或原子团。ROS 的种类很多,按来源可分为内源性和外源性两大方面^[11]。外源性 ROS 来源于食品添加剂、农药、辐射、吸烟和酒精等外来因素,内源

性 ROS 来源于线粒体、NADPH 氧化酶、中性粒细胞和巨噬细胞等^[12]。在人类通过摄入食物获取能量的过程中,ROS 在线粒体、细胞膜、内质网和核膜等位点,伴随着碳水化合物、蛋白质和脂质的氧化磷酸化不可避免地产生^[13]。线粒体是为细胞提供能量的细胞器,作为细胞的“能量工厂”,绝大部分的碳水化合物、蛋白质和脂质最终都是在线粒体内进行氧化磷酸化生成能量 ATP^[14]。因此,线粒体作为细胞内重要细胞器,既是 ROS 的主要生产者,同时也是 ROS 攻击的靶点。线粒体通过转移电子释放氧气,从而产生 ATP 形式的能量,并产生水。但是机体并非总能把 4 个电子都转移释放氧气变成水,这其中有 1%~2% 的电子会逸出,由此产生出“ROS”^[15]。这一过程主要发生在线粒体内膜的呼吸链上,特别是其中的复合物 I 和复合物 III,复合物 I 产生约 20% 的 $O_2^{\cdot-}$,复合物 III 产生约 80% 的 $O_2^{\cdot-}$ ^[16],机制如图 1 所示。因此,ROS 是细胞正常代谢过程中的产物,在线粒体能量代谢过程中,ROS 的产生是无可避免的^[17]。然而,过量的 ROS 会攻击线粒体,导致线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 不可逆开放,伴随着离子流失,线粒体膜电位无法继续维持,线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 受损,线粒体结构与功能障碍,无法合成 ATP,从而不能满足细胞对能量的需求^[18-19],导致细胞损伤或死亡^[20-21]。同时,过量的 ROS 还可与线粒体膜间隙和基质中存在的多种促凋亡因子相互影响,从而诱导细胞凋亡^[22]。ROS 对线粒体的损伤机制如图 2 所示。

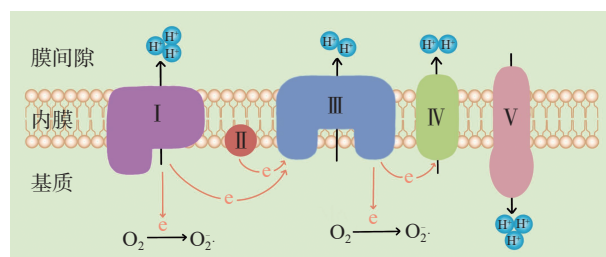


图 1 线粒体电子传递链上的复合物 I 和复合物 III 是 ROS 产生的主要场所^[13]

Fig.1 Complex I and III on the electron transport chain of mitochondria are the main sites of ROS production^[13]

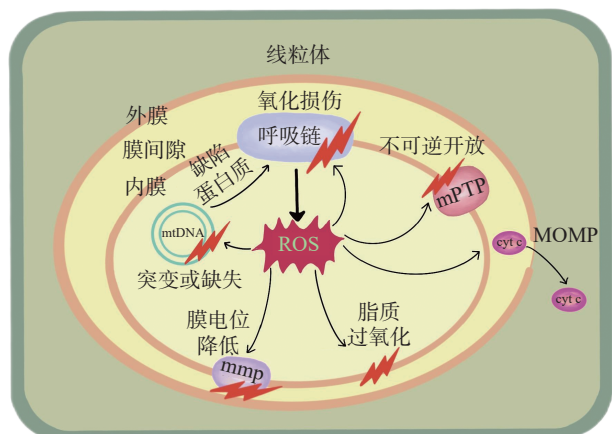


图2 ROS对线粒体的损伤机制

Fig.2 Mechanisms of mitochondrial damage by ROS

注: mmp 代表线粒体膜电位, cyt c 代表细胞色素 c, MOMP 代表线粒体外膜通透化。

2 ROS 与心血管疾病

长期以来, ROS 一直被认为对人体有害。大量研究表明, 过高的 ROS 水平会破坏氧化还原稳态, 导致氧化应激、细胞凋亡和炎症反应, 对细胞膜、蛋白质和 DNA 等造成损伤^[23]。然而事实上, 当 ROS 处于正常生理水平时, 它可以作为信号分子, 参与细胞增殖与分化、损伤修复、信号转导和免疫应答等多种生理过程^[24-25]。ROS 是细胞正常代谢过程中的副产物, 其产生与消除均受到严格的调控, 以确保 ROS 平衡。当细胞受到病理性因素刺激时, 可导致 ROS 产生过量, 攻击线粒体等细胞器, 进而诱导一系列与氧化应激有关的信号级联反应^[17,26-27]。大量基础研究显示, 高血脂时体内 ROS 的产生和清除平衡被破坏, 超氧化物歧化酶等抗氧化酶类活性降低, 导致大量脂质过氧化物的产生。脂质过氧化物的产物丙二醛极易修饰低密度脂蛋白形成氧化型低密度脂蛋白, 被单核细胞衍生的巨噬细胞和中膜平滑肌细胞摄取形成泡沫细胞使得脂质进一步沉积, 推动动脉粥样硬化及心血管疾病的发展^[28-29]。心肌急剧的暂时缺血与缺氧可以诱导 ROS 爆炸性释放, 造成心脏功能的损伤。缺血再灌注损伤释放大量的 ROS, 促使细胞发生脂质过氧化反应, 加重 ROS 的细胞毒性作用, 在线粒体内出现独特的“ROS 诱导的 ROS 释放”现象, 形成恶性循环^[30], 加速心肌损伤和动脉粥样硬

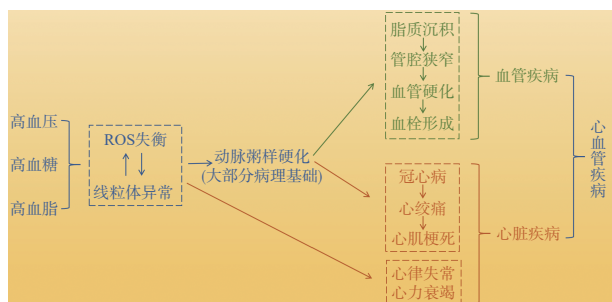


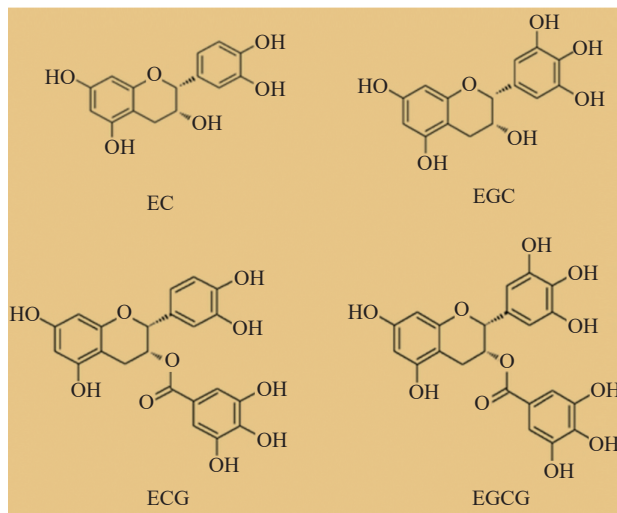
图3 ROS相关心血管疾病的形成

Fig.3 Formation of cardiovascular disease related to ROS

化形成^[31-32]。由此可见, ROS 是导致心血管疾病发生发展的重要因素, 其相关性如图 3 所示。心脏是体内连续工作的器官, 心肌细胞内含有大量线粒体, 大约占据细胞体积的 40%。据统计, 一个心肌细胞中大约有 6000 个线粒体, 平均每天能够产生 6 kg ATP^[33]。因此, 控制 ROS 的适量生成以及维持线粒体的正常形态与功能, 对于维系心脏的能量需求和循环系统的正常运作等具有重要意义。

3 茶多酚对 ROS 的清除作用

研究证实, 茶多酚具有较好的抗氧化、降血压、抗动脉粥样硬化和降血脂等心血管保护作用。茶多酚是茶叶中重要的活性成分, 是茶叶中 30 多种酚性成分的统称, 主要包括黄烷醇、黄酮醇、酚酸和花青素等, 在干茶叶中的质量分数为 12%~25%^[34]。儿茶素为黄烷醇的衍生物, 在众多茶多酚类物质中质量分数最高, 约为 70%~80%。根据化学结构可将儿茶素类分为四种(图 4): 表儿茶素(epicatechin, EC); 表没食子儿茶素(epigallocatechin, EGC); 表儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, ECG)和表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG), 其中, EGCG 含量最高, 占儿茶素的 50% 左右^[35]。众所周知, 茶多酚是一种天然抗氧化剂, 抗氧化能力比 2,6-二叔丁基对甲酚等合成抗氧化剂高许多, 是维生素 E 和维生素 C 的数倍, 可有效清除机体内过剩的 ROS, 保护线粒体功能。研究报道, 茶多酚清除 ROS 的主要机制有: 茶多酚中儿茶素因其具有连或邻苯酚基的特殊结构, 可直接清除 ROS, 并表现出比一般的非自由酚性或单酚羟基类抗氧化剂更高的抗氧化活性; 茶多酚是较好的质子或中子供体, 可显著增强体内抗氧化酶的活性, 增强抗氧化防御能力, 发挥间接清除 ROS 的作用; 茶多酚能与金属离子发生络合反应, 降低产生 ROS 所必需的铁离子含量, 从而减少 ROS 的生成^[36-37]。

图4 主要儿茶素的化学结构^[38]Fig.4 Chemical structure of major catechins^[38]

4 基于 ROS-线粒体途径的茶多酚对心血管的保护作用

在正常细胞中,线粒体参与能量产生和生物合成、维持氧化还原平衡、调节钙稳态和细胞凋亡等^[39]。同时,当细胞内抗氧化系统与氧化系统失去平衡,大量 ROS 不断积聚就会导致线粒体氧化应激,造成线粒体损伤,从而诱发心血管疾病^[40]。线粒体氧化应激不仅会降低呼吸链酶活性,导致电子传递速度减慢,还会促进 ROS 的产生。同时,它还会上调解偶联蛋白表达,这种过度表达是引起线粒体功能障碍的关键机制之一^[41]。此外,氧化应激还能触发链式脂质过氧化级联反应,破坏线粒体膜的通透性,进一步削弱呼吸链酶活性,形成恶性循环。这一系列反应最终导致心肌细胞走向凋亡或坏死,对心脏健康造成严重影响^[42-44]。研究表明,线粒体氧化应激在动脉粥样硬化、心力衰竭和心肌缺血后再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)等多种心血管系统疾病的发生与发展中扮演关键角色^[45]。在动脉粥样硬化病理状态中,线粒体功能发生障碍,产生过多的 ROS,呼吸链酶活性降低、线粒体膜电位去极化,mtDNA 损伤或突变,从而导致心脏组织细胞功能受损^[46]。心肌缺血后再灌注过程中产生的过量 ROS 也是导致 MIRI 的主要原因,其中线粒体是产生 ROS 的重要来源^[44]。由上可知,调控 ROS-线粒体信号级联反应对于预防和治疗心血管疾病至关重要。茶多酚通过多种不同的机制,如降血压、降血脂、抗动脉粥样硬化和抗心律失常等,对心血管具有较好的保护作用^[8]。目前已有大量研究揭示了茶多酚对心血管疾病的保护作用机制与调节 ROS 生成及线粒体保护有关。根据心血管疾病的发展程度不同,茶多酚的保护作用机制不同,但保护机制的一个共同点是从源头上减少 ROS 产生,避免细胞氧化应激,从而保证线粒体结构与功能正常,起到保护心血管的作用。

4.1 调控线粒体融合与分裂蛋白的表达

线粒体是一个不断变化的动态细胞器,它会根据细胞内外部环境变化,自身不断地进行融合与分裂。线粒体分裂时,片段化程度加强,呈粒状或线状等结构;而线粒体融合时,网络化程度加强,呈管状或网状结构。在正常细胞内,线粒体融合与分裂始终处于动态平衡^[47-48]。线粒体融合与分裂需要多种蛋白质参与。线粒体外膜的融合需要线粒体融合蛋白 1(mitofusin 1, Mfn1)和线粒体融合蛋白 2(mitofusin 2, Mfn2)参与,线粒体内膜的融合需要视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1, Opa1)参与;线粒体分裂离不开动力相关蛋白 1(dynammin-related protein 1, Drp1)的参与。此外,分裂蛋白 1(fission protein 1, Fis1)、线粒体蛋白 18(mi-tochondrial protein 18 kDa, MPT18)和线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)等均是参与线粒体分裂的重要蛋白质^[49-51]。ROS 介

导的线粒体氧化应激可影响上述蛋白表达水平和这些蛋白的翻译后修饰,导致线粒体融合与分裂失衡,引发线粒体的破裂与细胞凋亡^[52]。

研究表明,茶多酚可以通过调节线粒体融合与分裂蛋白的表达,来改善 ROS 介导的线粒体损伤,使线粒体的融合与分裂始终保持动态平衡。Plet-jushkina 等^[53]用过氧化氢处理细胞来模拟氧化应激,实验中观察到线粒体在过氧化氢处理后,开始不断分裂,从网状向点状变化,线粒体片段化程度加强,而抗氧化剂处理后,这一现象得以缓解。Chen 等^[54]通过体外和体内蛛网膜下腔出血(SAH)模型研究了 EGCG 在抑制细胞死亡后挽救线粒体功能障碍和线粒体动力学的能力。结果发现 EGCG 通过调节 Drp1、Fis1、OPA1、Mfn1 和 Mfn2 蛋白的表达,改善了氧合血红蛋白(OxyHb)诱导的线粒体动力学损伤,并且 EGCG 使 SAH 后 OxyHb 组线粒体碎片和 mtDNA 拷贝数的增加恢复到几乎正常的水平。在舒周伍^[55]研究中,通过对人主动脉平滑肌细胞(human aortic smooth muscle cells, HASMC)培养,并给予不同浓度(20、50、100 $\mu\text{mol/L}$)的 EGCG 进行干预,实验结果发现 50 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的 EGCG 能够显著抑制 HASMC 增殖,同时 Mfn2 蛋白的表达明显上调,表明 EGCG 可能通过上调 Mfn2 的表达来抑制 HASMC 增殖,进而抑制动脉粥样硬化的形成。

4.2 降低线粒体 mPTP 的开放程度

线粒体膜通透性转换孔,是一组存在于线粒体内外膜间隙中的蛋白复合体,它是一种非特异性通道,容许相对分子质量<1500 的溶质分子(如 H^+ 、 Ca^{2+} 、细胞色素 c 及谷胱甘肽等)通过,在细胞的生存和凋亡中起重要作用。在生理状态下, mPTP 呈间断、可逆性开放,这有利于 Ca^{2+} 的流通,从而维持细胞内钙稳态^[56]。心肌细胞在受到不良病理因素刺激时,会产生大量 ROS,诱导 mPTP 不可逆开放,导致大量离子流失,线粒体膜电位无法维持,ATP 合成减少。mPTP 的不可逆开放又能诱导心肌细胞产生更多的 ROS,形成恶性循环,进一步加重线粒体损伤^[57]。此外, mPTP 不可逆开放会使线粒体内膜通透性显著增加,导致还原型谷胱甘肽从线粒体内流出,同时伴随大量超氧阴离子的生成。这些变化进一步引起线粒体基质渗透压升高,线粒体吸水而变得明显肿胀。最终,线粒体外膜因无法承受内部压力而破裂,释放出位于内外膜间隙中的细胞色素 c(cytochrome c, Cyt c)和凋亡诱导因子等,触发一系列复杂的生物化学反应,包括与细胞骨架、细胞膜及细胞核相关的蛋白质切割水解,从而介导细胞凋亡或坏死。这一过程与多种疾病的发生发展密切相关^[58-59]。Ma 等^[60]用雄性 SD 大鼠研究茶黄素对缺血再灌注心脏的保护作用及机制。结果发现,与对照组相比,茶黄素组对缺血再灌注后心脏功能的恢复效果较好,

且呈剂量依赖性;再灌注 15 min 时给药的线粒体 mPTP 开启剂白术苷完全消除了茶黄素对心脏的保护作用。这些结果表明,茶黄素可通过抑制线粒体 mPTP 的开放从而保护大鼠心脏免受缺血再灌注损伤。Zhou 等^[61]通过血管紧张素 II(angiotensin II, Ang-II)诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)凋亡,研究 EGCG 在其中能否发挥保护作用。结果发现:Ang II 处理增加了 HUVEC 中 ROS 产生、mPTP 开放和 Cyt c 释放,激活了 caspase-3/9,从而诱导线粒体相关细胞凋亡。然而,用 EGCG 处理 HUVEC 后,这些由 Ang II 引发的现象被抑制,减缓了氧化应激和细胞凋亡引起的细胞损伤。

4.3 维持细胞钙稳态

线粒体在心肌细胞钙稳态的调节过程中发挥重要作用。事实上,线粒体呼吸代谢氧化磷酸化的过程与线粒体对细胞内钙稳态的调节过程紧密联系,在呼吸链进行电子传递的同时,线粒体膜电位形成,这有利于促进线粒体对 Ca^{2+} 的摄取;而线粒体内的 Ca^{2+} 又能提高氧化磷酸化过程中脱氢酶的活性,从而促进氧化磷酸化过程合成 ATP,为细胞提供能量。简而言之,线粒体的电子传递与钙离子的相互作用共同调节着细胞的能量生产过程^[62-63]。研究表明,ROS 可通过影响呼吸链复合物的活性、诱导 mPTP 开放以及改变线粒体膜电位等导致线粒体内 Ca^{2+} 紊乱,引起心肌细胞线粒体功能障碍^[20]。Li 等^[64]通过 Ang-II 诱导血管内皮细胞损伤来揭示茶多酚对心血管疾病保护作用,结果表明,茶多酚能明显改善 Ang-II 诱导的细胞内钙浓度和线粒体膜电位的变化,以维持心肌细胞线粒体的正常生理功能。Chen 等^[65]用过氧化氢处理大鼠心肌细胞(H9C2)创造氧化应激病理状态。对照组中细胞内 Ca^{2+} 水平为 $0.15\ \mu\text{M}$,过氧化氢组细胞内 Ca^{2+} 水平上升至 $0.3\ \mu\text{M}$,过氧化氢和 EGCG 共同处理组细胞内 Ca^{2+} 水平不到 $0.15\ \mu\text{M}$ 。结果表明 EGCG 能显著降低细胞内 Ca^{2+} 水平,从而起到保护线粒体功能的作用。Devika 等^[66]用异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)建立大鼠心肌梗死模型,来探讨 EGCG 对心肌梗死保护作用。实验过程中发现 ISO 可以增加细胞对 Ca^{2+} 摄取,导致细胞内 Ca^{2+} 过载,ATP 酶过度激活,损伤线粒体的氧化磷酸化能力,使 ATP 合成减少。EGCG 组结果显示 ISO 处理的大鼠心脏细胞线粒体中 Ca^{2+} 的水平降低并增强了 ATP 水平。故 EGCG 可能是通过调控 ISO 产生的氧化应激而清除过量 ROS,恢复线粒体中 Ca^{2+} 和 ATP 水平,从而减轻线粒体损伤。

4.4 减轻 mtDNA 损伤

ROS 介导的线粒体氧化应激会导致 mtDNA 损伤,线粒体功能下降,缺失形式的 mtDNA 在心肌细胞中积累会导致心脏肥大和心力衰竭等疾病^[43]。线粒体是一种半自主细胞器,mtDNA 是其遗传物质,

由于 mtDNA 缺乏组蛋白和 DNA 结合蛋白的保护,且直接暴露于线粒体呼吸代谢产生的高 ROS 环境中,故其极易受到 ROS 的攻击而导致氧化损伤。再加上它缺乏有效的修复系统,故氧化损伤后很容易导致突变,随着突变程度累积到一定阈值,便会出现线粒体功能障碍相关疾病的症状,这便是线粒体基因突变的阈值效应^[67-69]。Chen 等^[70]通过对雄性老鼠进行腹主动脉缩窄(TAC)手术,建立左心室肥大模型作为实验组,对照组进行假手术。实验组腹腔注射 EGCG,对照组腹腔注射缓冲水,总共持续 21 d。实验结果显示 mtDNA 拷贝数(mtDNA 与 18rRNA 的比例)在 TAC 组中减少 26%,这与 ROS 的增加相一致。与假手术组相比,用 EGCG 处理 TAC 老鼠后,mtDNA 拷贝数又恢复到正常水平,且线粒体功能的损伤也发生了逆转。此外,线粒体呼吸链中由 mtDNA 基因编码的部分复合物 I、III 和 IV 的酶活性在 TAC 后显著降低,而完全由核 DNA 编码的复合物 II 的酶活性在 TAC 后没有改变。这些数据表明 mtDNA 拷贝数减少和线粒体功能受损之间的关系,同时也说明 EGCG 对 TAC 诱导的左心室肥大的抑制作用可能部分是因为预防由 ROS 介导的线粒体 mtDNA 损伤和功能障碍。

5 茶多酚调控线粒体凋亡的信号转导机制

当心肌细胞内 ROS 产生过量时,会造成线粒体氧化损伤,从而释放凋亡诱导因子,引发心肌细胞凋亡级联反应^[71]。细胞凋亡又称细胞程序性死亡,它通过选择性去除老化、受损或不需要的细胞来维持生物体稳态,在维持内环境稳定、组织生长、胚胎发育以及机体防御等多种生理过程中发挥重要作用^[72]。细胞凋亡是一个由特定的蛋白酶——半胱氨酸蛋白酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)介导的精密过程。Caspase 作为细胞凋亡的关键执行者,能够与多种底物作用,触发凋亡细胞发生一系列独特的生物化学和形态学变化,包括线粒体外膜通透性改变、DNA 断裂和细胞骨架重排等,这些形态特征上的改变在凋亡体形成时达到最高点,最终凋亡体被吞噬细胞识别和清除,这一过程对于维持机体内环境稳态至关重要^[73-74]。根据激活路径不同,凋亡途径可分为死亡受体途径、内质网途径和线粒体途径^[75]。其中,线粒体途径包括两类,第一类需要激活 Caspase 通路,线粒体在一系列凋亡诱导因素的刺激下,把 Cyt c 释放至胞质中,与凋亡酶激活因子 1 和凋亡起始分子 Caspase-9 结合形成凋亡小体, Caspase-9 被激活从而继续激活下游的凋亡执行分子 Caspase-3、Caspase-6 和 Caspase-7 等,从而诱发细胞凋亡的级联反应;第二类是不依赖于 Caspase 途径,由凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)介导的细胞凋亡。正常情况下, AIF 位于线粒体内部,当细胞受到内部凋亡因子刺激时, AIF 可从线粒体转运至胞质,进入细胞核,破坏核 DNA,导致细胞

死亡^[76-78]。在真核生物中,细胞信号通路是一个十分复杂的网络。细胞可能选择性地走其中的一条、两条甚至全部,它们之间既相互独立又相互交织,形成一个复杂的网络^[79-80]。线粒体因参与多种细胞凋亡信号通路而被称为凋亡通路中的“门卫”,在其中发挥重要枢纽作用,各种死亡通路之间的相互交叉使线粒体成为凋亡通路中最关键的部分^[81-82]。因此,在心血管疾病的预防和治疗过程中,通过调控线粒体凋亡途径从而减少心脏细胞凋亡是最为有效的办法之一。

Adikesavan 等^[83]通过将小鼠暴露于吸烟的环境中 12 周,建立心肌损伤模型。实验组显示线粒体脂质过氧化显著增加,抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶和三羧酸循环酶的活性显著降低,线粒体氧化应激,释放 Cytc 进入胞质,激活 Caspase-3 和 Caspase-9,并显著下调抗凋亡蛋白 Bcl-2,同时上调促凋亡蛋白 Bax,促进小鼠心肌细胞凋亡。EGCG 给药组显示线粒体脂质过氧化水平显著降低,抗氧化酶活性增加,表明 EGCG 对保护线粒体功能具有较好的效果。实验中进一步观察到 EGCG 处理可以抑制 Cytc 释放至胞质,从而抑制 Caspase-3 和 Caspase-9 的激活,下调 Bax 和上调 Bcl-2,结果显著抑制模型组小鼠心肌细胞凋亡。研究结果表明,EGCG 可以通过清除过量的 ROS,减少氧化应激的产生,并调控线粒体介导的凋亡信号通路对吸烟诱导的心肌损伤起到保护作用。Chen 等^[65]用过氧化氢处理大鼠心肌细胞 H9C2,建立 MIRI 模型。实验过程中发现,过氧化氢可以诱导细胞中聚磷酸肌醇磷酸酶 4B 表达、进而减少 PI(3,4)P2 水平、抑制 pASKT(s473)磷酸化和增加 pGSK-3 β 磷酸化,还可以通过淋巴细胞中的 PI3K 依赖通路触发 AktT308 磷酸化,激活 MAPK 级联反应,从而促进细胞凋亡。经过实验研究,确定了 EGCG 对心脏的保护作用是通过调节 PIP2、PIP3 合成,激活 Akt/GSK-3 β 通路,抑制 GSK-3 β 介导的心脏细胞损伤达到的。Chen 等^[70]通过对雄性老鼠进行腹主动脉缩窄手术,建立左心室肥大模型。实验组心脏细胞内 ERK2, p38 和 JNK1 的活性显著增加, NF- κ B 和 AP-1 被激活,而 EGCG 可以直接或间接阻断 MAPK 途径,减弱 NF- κ B 和 AP-1 的活性,抑制心脏肥大,从而起到心脏保护作用。Hirai 等^[84]用 Krebs-Henseleit(KH)溶液对豚鼠的心脏建立缺血后再灌注损伤模型,然后检测 Caspase-3 活性,观察心脏细胞凋亡情况。对照组 1 是心脏缺血 1 h 后用正常的 KH 溶液灌注 30 min,而对照组 2 则是用无药物溶液灌注 5 h。实验组是 EGCG 或 GCG 在缺血前施用 4 min,并在整个再灌注期间施用 5 h。对照组和实验组中使用相同的冷冻组织,并用 TUNEL 方法测量 Caspase-3 活性。实验结果发现,EGCG 或 GCG 处理会降低 Caspase-3 活性,从而抑制心脏细胞凋亡。

6 结论与展望

线粒体是 ROS 产生的主要场所,也是 ROS 攻击的重要靶点,二者之间关系非常密切,互为因果。线粒体是细胞的“能量工厂”,心脏是能量需求极高的器官,其线粒体含量最为丰富。在各种内外部不利因素的刺激下,ROS 产生异常,导致线粒体结构与功能受损,在一系列心血管相关疾病的发生与发展中发挥关键性作用。茶多酚是茶叶中重要的活性成分,可通过调控 ROS-线粒体途径,发挥心血管保护作用。研究表明,茶多酚对 ROS-线粒体途径的调控,与线粒体分裂与融合、mPTP 的开放、细胞钙水平及 mtDNA 密切相关。对 ROS-线粒体途径相关的线粒体凋亡信号转导的调控作用,是茶多酚发挥心血管保护作用的重要机制。总之,随着国内外学者研究的不断深入,茶多酚在心血管疾病的预防和治疗中必将有更广阔的发展和应用前景。未来的研究应进一步探索茶多酚的推荐摄入标准、特异性、效力、可行性以及长期使用对人体是否有副作用等问题^[5,27,85]。

© The Author(s) 2025. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] 张瑾怡, 张世忠. 心血管疾病与心理疾病流行病学及相关机制研究新进展[J]. 中国全科医学, 2024, 27(8): 893-899.
- [2] ZHANG J Y, ZHANG S Z. Advances in epidemiology and related mechanisms of cardiovascular diseases and mental illness[J]. Chinese General Practice, 2024, 27(8): 893-899.
- [3] 杨继, 张焱, 马腾, 等. 1990~2019 年中国心血管疾病流行现状、疾病负担及发病预测分析[J]. 中国全科医学, 2024, 27(2): 233-244, 252.
- [4] YANG J, ZHANG Y, MA T, et al. Epidemic status, disease burden and prediction of cardiovascular diseases in China, 1990-2019[J]. Chinese General Practice, 2024, 27(2): 233-244, 252.
- [5] World Health Organization. 前十位死亡原因 [EB/OL]. (2020-12-09) [2024-04-10]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [6] KELLER A, WALLACE T C. Tea intake and cardiovascular disease: An umbrella review[J]. Annals of Medicine, 2021, 53(1): 929-944.
- [7] CHENG X M, HU Y Y, YANG T, et al. Reactive oxygen species and oxidative stress in vascular-related diseases[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 7906091.
- [8] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ros) and ros-induced ros release[J]. Physiological Reviews, 2014, 94(3): 909-950.
- [9] NICOLAS-AVILA J A, LECHUGA-VIECO A V, ESTEBAN-MARTINEZ L, et al. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart[J]. Cell, 2020, 183(1): 94-109.
- [10] 李露, 吕佳倩, 江承佳, 等. 茶多酚对心血管保护作用的研究进展[J]. 食品科学, 2016, 37(19): 283-288.
- [11] LI Lu, LÜ Jiaqian, JIANG Chengjia, et al. Advances in research on protective effect of polyphenols in cardiovascular disease[J]. Food Science, 2016, 37(19): 283-288.

- [9] 陈志云, 李杰, 冯雨, 等. 茶多酚生物活性及作用机制研究进展[J]. 食品工业科技, 2024, 45(13): 333–341. [CHEN Zhiyun, LI Jie, FENG Yu, et al. Research progress on bioactivity and Mechanism of tea polyphenols[J]. Science and Technology of Food Industry, 2024, 45(13): 333–341.]
- [10] 张文娟, 刘雪娜, 李丽维, 等. 茶多酚生理机制及其保健食品研发进展[J]. 食品研究与开发, 2023, 44(5): 217–224. [ZHANG Wenjuan, LIU Xuena, LI Liwei, et al. Physiological mechanism of tea polyphenols and development of their health food[J]. Food Research and Development, 2023, 44(5): 217–224.]
- [11] ZHAO R Z, JIANG S, ZHANG L, et al. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (review)[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2019, 44(1): 3–15.
- [12] 丁洪基, 李龙龙, 王灿, 等. 活性氧与疾病关系的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(2): 212–215. [DING H J, LI L L, WNAG C, et al. Research progress on the relationship between reactive oxygen species and disease[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental, 2023, 39(2): 212–215.]
- [13] 马洪, 刘垒, 陈佳. 活性氧、线粒体通透性转换与细胞凋亡[J]. 生物物理学报, 2012, 28(7): 523–536. [MA Q, LIU L, CHEN Q. Reactive oxygen species, mitochondrial permeability transition and apoptosis[J]. Acta Biophysica Sinica, 2012, 28(7): 523–536.]
- [14] KARIMI M, SADEGHI R, KOKINI J. Human exposure to nanoparticles through trophic transfer and the biosafety concerns that nanoparticle-contaminated foods pose to consumers[J]. Trends in Food Science & Technology, 2018, 75: 129–145.
- [15] HERNANSANZ-AGUSTIN P, ENRIQUEZ J A. Generation of reactive oxygen species by mitochondria[J]. Antioxidants, 2021, 10(3): 415.
- [16] 李良德, 王定锋, 吴光远. 线粒体内活性氧产生靶标位点研究进展[J]. 生命科学研究, 2015, 19(6): 530–535. [LI L D, WANG D F, WU G Y. Progresses on Producing Sites of Reactive Oxygen Species in Mitochondria[J]. Life Science Research, 2015, 19(6): 530–535.]
- [17] CHEN Y R, ZWEIER J L. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation[J]. Circulation Research, 2014, 114(3): 524–537.
- [18] BERTERO E, MAACK C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria[J]. Circulation Research, 2018, 122(10): 1460–1478.
- [19] DUNN J D, ALVAREZ L A J, ZHANG X, et al. Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis[J]. Redox Biology, 2015, 6: 472–485.
- [20] PEOPLES J N, SARAF A, GHAZAL N, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease[J]. Experimental and Molecular Medicine, 2019, 51(12): 1–13.
- [21] 李泽君, 呼丹, 熊克朝, 等. 活性氧与线粒体损伤研究概述[J]. 中南药学, 2014, 12(10): 989–993. [LI Z J, HU D, XIONG K Z, et al. A brief overview between reactive oxygen species and mitochondrial injury[J]. Central South Pharmacy, 2014, 12(10): 989–993.]
- [22] REDZA-DUTORDOIR M, AVERILL-BATES D A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species[J]. Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research, 2016, 1863(12): 2977–2992.
- [23] LUSHCHAK V I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification[J]. Chemico-Biological Interactions, 2014, 224: 164–175.
- [24] RAUF A, KHALIL A A, AWADALLAH S, et al. Reactive oxygen species in biological systems: Pathways, associated diseases, and potential inhibitors-A review[J]. Food Science & Nutrition, 2024, 12(2): 675–693.
- [25] YU Y F, LIU S Z, YANG L C, et al. Roles of reactive oxygen species in inflammation and cancer[J]. MedComm, 2024, 5(4): e519.
- [26] 孙伊人, 杨子琪, 王欣然, 等. 硫氧还蛋白-1: 预防心脏相关活性氧损伤的潜在靶点[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(12): 1779–1783. [SUN Y R, YANG Z Q, WANG X R, et al. Thioredoxin-1: A potential target for prevention of heart-related reactive oxygen species injury[J]. Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2023, 30(12): 1779–1783.]
- [27] CHEN Q S, WANG Q W, ZHU J H, et al. Reactive oxygen species; key regulators in vascular health and diseases[J]. British Journal of Pharmacology, 2018, 175(8): 1279–1292.
- [28] FORRESTER S J, KIKUCHI D S, HERNANDES M S, et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling[J]. Circulation Research, 2018, 122(6): 877–902.
- [29] 高萍萍, 宋湘. 氧化应激对心血管疾病影响的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2023, 32(2): 163–166. [GAO P P, SONG X. Research progress of influence of oxidative stress on cardiovascular diseases[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation, 2023, 32(2): 163–166.]
- [30] SHAITO A, ARAMOUNI K, ASSAF R, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases[J]. Frontiers in Bioscience-Landmark, 2022, 27(3): 105.
- [31] SENONER T, DICHTL W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: Still a therapeutic target?[J]. Nutrients, 2019, 11(9): 2090–2090.
- [32] SNEZHKINA A V, KUDRYAVTSEVA A V, KARDYMON O L, et al. ROS generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019(2019): 6175804.
- [33] 王佳慧, 梁欢, 方典, 等. 抑制线粒体活性氧自由基可减轻高糖诱导的心肌细胞焦亡和铁死亡[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(7): 980–987. [WANG J H, LIANG H, FANG D, et al. Inhibition of mitochondrial reactive oxygen species reduces high glucose-induced pyroptosis and ferroptosis in H9C2 cardiac myocytes[J]. Journal of Southern Medical University, 2021, 41(7): 980–987.]
- [34] YAHFOUFI N, ALSADI N, JAMBI M, et al. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1618.
- [35] RANA A, SAMTIYA M, DHEWA T, et al. Health benefits of polyphenols: A concise review[J]. Journal of Food Biochemistry, 2022, 46(10): e14264.
- [36] YAN Z M, ZHONG Y Z, DUAN Y H, et al. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits[J]. Animal Nutrition, 2020, 6(2): 115–123.
- [37] MUSIAL C, KUBAN-JANKOWSKA A, GORSKA-PONIKOWSKA M. Beneficial properties of green tea catechins[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(5): 1744–1744.
- [38] XING L J, ZHANG H, QI R L, et al. Recent advances in the understanding of the health benefits and molecular mechanisms associated with green tea polyphenols[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(4): 1029–1043.
- [39] 杜赐杰, 陈宝丹, 王孟飞, 等. 线粒体与细胞命运调控[J]. 中国细胞生物学学报, 2024, 46(1): 79–89. [DU C J, CHEN B D,

- WANG M F, et al. Mitochondria and cell fate regulation[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2024, 46(1): 79–89.]
- [40] 韩晓婷, 宋海燕. 线粒体功能障碍在糖尿病心肌病中的作用研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2024, 33(1): 94–97. [HAN X T, SONG H Y. Research progress of role of mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation, 2024, 33(1): 94–97.]
- [41] 王道鑫, 张添光, 缪朝玉. 血管内皮细胞线粒体氧化应激与动脉粥样硬化[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(6): 329–334, 388. [WANG Daoxin, ZHANG Tianguang, MIAO Chaoyu. Mitochondrial oxidative stress in vascular endothelial cell and atherosclerosis[J]. Journal of Pharmaceutical Practice and Service, 2023, 41(6): 329–334, 388.]
- [42] CHISTIakov D A, SHKURAT T P, MELNICHENKO A A, et al. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: A brief review[J]. *Annals of Medicine*, 2018, 50(2): 121–127.]
- [43] BAYEVA M, GHEORGHIAD E M, ARDEHALI H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 61(6): 599–610.]
- [44] WANG J, ZHOU H. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2020, 10(10): 1866–1879.]
- [45] DUBOIS-DERUY E, PEUGNET V, TURKIEH A, et al. Oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 864–864.]
- [46] 王雪梅, 王怡婷, 曹莹, 等. 线粒体功能调控动脉粥样硬化的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2022, 43(11): 1016–1020, 1049. [WANG X M, WANG Y T, CAO Y, et al. Atherosclerosis mediated by mitochondrial function[J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2022, 43(11): 1016–1020, 1049.]
- [47] 楚魏, 马洪月, 朴钟源, 等. 线粒体动力学对肿瘤、神经、心血管系统疾病的影响及中药干预[J]. 中医学报, 2023, 38(11): 2274–2281. [CHU W, MA H Y, PU Z Y, et al. Effects of mitochondrial dynamics on tumors, neurological and cardiovascular diseases and research progress of Chinese medicine intervention[J]. *Acta Chinese Medicine*, 2023, 38(11): 2274–2281.]
- [48] PERNAS L, SCORRANO L. Mito-Morphosis: Mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function [M]. Julius D. *Annual Review of Physiology*, 2016: 505–531.]
- [49] GIACOMELLO M, PYAKUREL A, GLYTOSU C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(4): 204–224.]
- [50] TILOKANI L, NAGASHIMA S, PAUPE V, et al. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms [M]. Garone C, Minczuk M. *Mitochondrial Diseases*, 2018: 341–360.]
- [51] ADEBAYO M, SINGH S, SINGH A P, et al. Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis[J]. *FASEB Journal*, 2021, 35(06): e21620.]
- [52] JEZEK J, COOPER K F, STRICH R. Reactive oxygen species and mitochondrial dynamics: The yin and yang of mitochondrial dysfunction and cancer progression[J]. *Antioxidants*, 2018, 7(1): 13.]
- [53] PLETJUSHKINA O Y, LYAMZAEV K G, POPOVA E N, et al. Effect of oxidative stress on dynamics of mitochondrial reticulum[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta-Bioenergetics*, 2006, 1757(5–6): 518–524.]
- [54] CHEN Y, CHEN J J, SUN X X, et al. Evaluation of the neuroprotective effect of EGCG: A potential mechanism of mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics after subarachnoid hemorrhage[J]. *Food & Function*, 2018, 9(12): 6350–6360.]
- [55] 舒周伍. EGCG 对人主动脉平滑肌细胞增殖的影响及其机制研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2014. [SHU Z W. Effect and Mechanisms of Epigallocatechin-3-gallate on the Proliferation of Human Aortic Smooth Muscle Cells[D]. Shantou: Shantou University, 2014.]
- [56] 连婷, 张瑞君, 熊晓兰, 等. 线粒体通透性转换孔在锌缺乏模型大鼠心肌缺血/再灌注损伤中的作用[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(3): 389–394. [LIAN T, ZHANG R J, XIONG X L, et al. Role of mitochondrial permeability transition pore in myocardial ischemia-reperfusion injury in rat models with zinc deficiency[J]. *Basic and Clinical Medicine*, 2022, 42(3): 389–394.]
- [57] 向仕钊, 张萌, 江波. 线粒体膜通透性转换孔对缺血/再灌注损伤心肌细胞的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2016, 16(6): 1940–1944. [XIANG Shizhao, ZHANG Meng, JIANG Bo. The affection from mitochondrial permeability transition pore on cardiomyocytes induced-by ischemia reperfusion injury[J]. *Molecular Cardiology of China*, 2016, 16(6): 1940–1944.]
- [58] 金曼, 吴娟, 黎笔熙. 线粒体膜通透性转换孔在细胞凋亡中的作用[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(11): 1222–1227. [JIN Man, WU Juan, LI Bixi. The role of mitochondrial membrane permeability transition pore in apoptosis[J]. *Journal of Medical Research & Combat Trauma*, 2019, 32(11): 1222–1227.]
- [59] 何芸岸, 廖显军, 张艳, 等. 细胞色素 C 功能及应用的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2023, 38(4): 464–467. [HE Yun'an, LIAO Xianjun, ZHANG Yan, et al. Research progress on function and application of cytochrome C[J]. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, 38(4): 464–467.]
- [60] MA H J, HUANG X L, LI Q, et al. ATP-dependent potassium channels and mitochondrial permeability transition pores play roles in the cardioprotection of theaflavin in young rat[J]. *Journal of Physiological Sciences*, 2011, 61(4): 337–342.]
- [61] ZHOU X L, LIANG L W, ZHAO Y, et al. Epigallocatechin-3-Gallate ameliorates angiotensin II-Induced oxidative stress and apoptosis in human umbilical vein endothelial cells through the activation of Nrf2/Caspase-3 signaling[J]. *Journal of vascular research*, 2017, 54(5): 299–308.]
- [62] 郑曦, 陈世蓉, 熊挺淋, 等. 乌头提取物通过调控蛋白激酶 C 信号通路对心力衰竭大鼠钙转运及心肌线粒体呼吸功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(1): 62–67. [ZHENG Xi, CHEN Shirong, XIONG Tinglin, et al. Effects of *Aconitum carmichaelii* extract on calcium transport and myocardial mitochondrial respiratory function in rats with heart failure by regulating pkc signaling pathway[J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2023, 18(1): 62–67.]
- [63] MARCHI S, PATERGNANI S, MISSIROLI S, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death[J]. *Cell Calcium*, 2018, 69: 62–72.]
- [64] LI M G, MA G X, HAN L, et al. Regulating effect of tea polyphenols on endothelin, intracellular calcium concentration, and mitochondrial membrane potential in vascular endothelial cells injured by angiotensin II[J]. *Annals of Vascular Surgery*, 2014, 28(4): 1016–1022.]
- [65] CHEN W C, HSIEH S R, CHIU C H, et al. Molecular identification for epigallocatechin-3-gallate-mediated antioxidant intervention on the H₂O₂-induced oxidative stress in H9c2 rat cardiomyoblasts[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2014, 21(1): 56.]
- [66] DEVIKA P T, PRINCE P S M. (-)Epigallocatechingallate

protects the mitochondria against the deleterious effects of lipids, calcium and adenosine triphosphate in isoproterenol induced myocardial infarcted male Wistar rats[J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2008, 28(8): 938–944.

[67] 吕宇璇, 倪艳辉, 刘立天, 等. 线粒体 DNA 对心血管疾病作用机制的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(10): 1112–1114. [LÜ Y X, NI Y H, LIU L T, et al. Research progress on the mechanism of mitochondrial DNA in cardiovascular diseases[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2023, 25(10): 1112–1114.]

[68] 孙伟, 王倩怡, 张璐莎, 等. 线粒体 DNA 与心肌梗死后的炎症反应[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(10): 1267–1270. [SUN W, WANG Q Y, ZHANG L S, et al. Mitochondrial DNA and inflammatory response after myocardial infarction[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2022, 14(10): 1267–1270.]

[69] 周园媛, 杨莹. 线粒体 DNA 变异与 2 型糖尿病发生的研究进展[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2023, 15(1): 66–70. [ZHOU Yuanyuan, YANG Ying. Advances of mitochondrial DNA variation in type2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*, 2023, 15(1): 66–70.]

[70] CHEN D D, DONG Y G, LIU D, et al. Epigallocatechin-3-gallate attenuates cardiac hypertrophy in hypertensive rats in part by modulation of mitogen-activated protein kinase signals[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2009, 36(9): 925–932.

[71] 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.

[72] DADSENA S, KING L E, GARCIA-SAEZ A J. Apoptosis regulation at the mitochondria membrane level[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes*, 2021, 1863(12): 183716.

[73] 杨涛, 费振海, 钟兴明. Caspase 家族与细胞凋亡的研究进展[J]. *浙江医学*, 2018, 40(18): 2083–2087, 2091. [YANG T, FEI Z H, ZHONG X M. Research progress of Caspase family and apoptosis[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2018, 40(18): 2083–2087, 2091.]

[74] LOSSI L. The concept of intrinsic versus extrinsic apoptosis[J]. *Biochemical Journal*, 2022, 479(3): 357–384.

[75] 李帅, 张炳东. 细胞凋亡途径的研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(37): 103–106. [LI S, ZHANG B D. Advances in the study of apoptosis pathways[J]. *Shandong Medical Journal*, 2017, 57(37): 103–106.]

[76] 向军军, 赖菁菁, 胡跃强. 近 3 年线粒体介导细胞凋亡的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(13): 1497–

1499. [XIANG J J, LAI J J, HU Y Q. Research progress of mitochondria-mediated apoptosis in recent 3 years[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2016, 14(13): 1497–1499.]

[77] 赵微, 王帅. 线粒体相关内质网膜-细胞凋亡途径在动脉粥样硬化发病中的作用[J]. *中医学报*, 2023, 38(11): 2287–2292. [ZHAO W, WANG S. Research progress on mitochondrial associated endoplasmic reticulum membranes-apoptosis pathway in atherosclerosis[J]. *Acta Chinese Medicine*, 2023, 38(11): 2287–2292.]

[78] DAVIDSON, SEAN M. Mitochondrial and mitochondrial-independent pathways of myocardial cell death during ischaemia and reperfusion injury[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(7): 3795–3806.

[79] 梁炜杰, 张耀伟, 王永佳, 等. 线粒体相关细胞凋亡诱导因子 3 通过调控 STAT3 信号通路影响结直肠癌细胞增殖与迁移[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(7): 821–827. [LIANG Weijie, ZHANG Yaowei, WANG Yongjia, et al. AIFM3 interferes the proliferation and migration of colorectal cancer cells by regulating STAT3 signaling pathway[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2022, 38(7): 821–827.]

[80] 高苑, 刘振兵. 细胞凋亡在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(14): 195–198. [GAO Yuan, LIU Zhenbing. Research progress of apoptosis in myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Clinical Research and Practice*, 2023, 8(14): 195–198.]

[81] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(2): 85–100.

[82] VAKIFAHMETOGLU-NORBERG H, OUCHIDA A T, NORBERG E. The role of mitochondria in metabolism and cell death[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 482(3): 426–431.

[83] ADIKESAVAN G, VINAYAGAM M M, ABDULRAHMAN L A, et al. (-)-Epigallocatechin-gallate (EGCG) stabilize the mitochondrial enzymes and inhibits the apoptosis in cigarette smoke-induced myocardial dysfunction in rats[J]. *Molecular Biology Reports*, 2013, 40(12): 6533–6545.

[84] HIRAI M, HOTTA Y, ISHIKAWA N, et al. Protective effects of EGCG or GCg, a green tea catechin epimer, against postischemic myocardial dysfunction in guinea-pig hearts[J]. *Life Sciences*, 2007, 80(11): 1020–1032.

[85] KANWAR J, TASKEEN M, MOHAMMAD I, et al. Recent advances on tea polyphenols[J]. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 2012, 4(1): 111–131.