

综述

中医药介导的铁死亡在阿霉素所致心脏毒性中的作用机制

田欣, 姬林娟, 高旺, 芮涛, 姚永伟*

(江苏大学附属人民医院心内科, 镇江 212002)

摘要: 阿霉素(doxorubicin, DOX)是应用最广泛的 I 型蒽环类抗癌药物, 但有剂量依赖性不良反应, 会引发以充血性心力衰竭和心肌病变为主的心脏毒性。铁死亡是近年来发现的一种新型调节性细胞死亡形式, 阿霉素诱导心肌细胞发生铁死亡由铁代谢失衡、活性氧生成增加及脂质过氧化物蓄积等多种机制共同导致。中医药疗法是我国独特的辨证体系及特有的治疗方式, 其活性能通过干预铁稳态、抗氧化途径等抑制铁死亡的发生, 已应用于心血管疾病的防治及诊疗当中。因此, 本文重点讨论铁死亡在阿霉素所致心脏毒性过程中的作用, 探究中医药介导铁死亡在阿霉素心肌损伤治疗中的研究进展, 旨在从铁死亡角度为中医药防治阿霉素心脏毒性提供新的治疗策略。

关键词: 阿霉素; 心脏毒性; 铁死亡; 中医药

The mechanism of ferroptosis by traditional Chinese medicine in cardiotoxicity of doxorubicin

TIAN Xin, JI Linjuan, GAO Wang, RUI Tao, YAO Yongwei*

(Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang 212002, China)

Abstract: Doxorubicin (DOX) is the most widely used anthracycline anticancer drug, but it can cause dose-dependent side effects, leading to dose-dependent cardiomyopathy and heart failure. Ferroptosis is a new type of regulatory cell death discovered in recent years. Doxorubicin-induced myocardial injuries and ferroptosis are caused by multiple mechanisms, including reactive oxygen species production, iron metabolic imbalance, and lipid peroxidation accumulation. Traditional Chinese medicine therapy is a unique syndrome differentiation system and treatment method in China, its activity can inhibit the occurrence of ferroptosis by intervening in iron homeostasis and antioxidant pathway, and it has been used in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. Therefore, this paper focuses on the role of ferroptosis in the course of doxorubicin-induced cardiotoxicity, reviews the research progress of mediated ferroptosis in the treatment of doxorubicin-induced cardiomyopathy, aiming to provide a new therapeutic strategy for prevention and treatment of doxorubicin cardiotoxicity from the perspective of ferroptosis.

Key Words: doxorubicin; cardiotoxicity; ferroptosis; traditional Chinese medicine

阿霉素(doxorubicin, DOX)是抗癌治疗中应用最广泛的化疗药物之一, 以高效的抗肿瘤疗效成

为许多实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤化疗治疗的基石^[1]。但该药物在化疗过程中会导致骨髓抑制、

收稿日期: 2023-12-06

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(82172172); 镇江市重点研发计划项目(SH2023028)

第一作者: E-mail: tx890719@163.com

*通信作者: E-mail: zjwyao78@163.com

心脏毒性、肝损伤、肾脏毒性等不可逆的不良反应,其中以心脏毒性最为常见、最为严重^[2]。Dixon等^[3]首次提出一种以铁依赖性和活性氧类(reactive oxygen species, ROS)生成而形成脂质过氧化的新型细胞死亡形式,即铁死亡。研究发现,抑制铁死亡能够保护心肌细胞免受DOX诱导的细胞毒性^[4]。相较于西医治疗DOX的心脏毒性,中医药作为一种传统的治疗方法,有安全性高、治疗靶点广、不良反应低等多种优势,还可通过抑制氧化应激、改善线粒体功能、介导铁死亡等途径保护心肌细胞达到治疗效果,在心血管疾病的临床诊疗中发挥了独特的优势^[5]。因此,本文系统综述了铁死亡在DOX心脏毒性中的发生及调控机制,同时从中医药干预铁死亡途径的角度进行论述,在保证DOX的高抗肿瘤疗效的同时避免或延迟心功能不全。

1 铁死亡在DOX诱导心脏毒性中的调控机制

铁死亡主要是由铁离子代谢失衡和ROS的大量生成从而导致细胞膜上脂质活性氧过度累积的新型细胞死亡方式^[6]。铁死亡在形态学方面主要表现为线粒体缩小、膜密度增高、线粒体嵴数量减少或消失;在免疫学表达中分子释放促炎介质如高迁移率族蛋白B1;在遗传学方面主要是调控铁稳态和脂质代谢的基因变化^[7]。

Fang等^[8]的基础实验发现,使用程序性凋亡、坏死性凋亡、自噬和细胞焦亡等抑制剂改善DOX诱导的心肌细胞死亡不明显;而使用铁螯合剂可以有效抑制这一过程,证实铁死亡是DOX所致心肌损伤的主要死亡形式。下面对DOX介导铁死亡调控心肌细胞损伤的机制进行阐述(图1)。

1.1 铁代谢的失衡

铁是维持机体正常生理功能的重要微量元素之一,Fe²⁺由二价金属离子转运蛋白1(divalent metal transporter protein 1, DMT-1)特异性识别和转运,与铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)、铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)结合成铁储存蛋白复合物储存于不稳定铁池中;或被氧化为Fe³⁺与TF结合进行储存^[9]。Fe²⁺还是氧化还原循环反应中许多酶和线粒体行使正常功能过程中的重要辅助因子,并通过Fenton反应介导ROS的产生^[10]。

研究表明,DOX作为Fe³⁺的螯合剂,能直接从铁蛋白中游离出Fe³⁺,并形成DOX-Fe³⁺复合物,以氧浓度依赖的途径还原成DOX-Fe²⁺复合物,进而产生OH,导致心肌细胞脂质过氧化物的累积^[11]。Dixon等^[3]证明,DOX可作用于ABCB8,使心肌细胞内铁代谢异常,导致线粒体中的铁离子输出受到抑制,大量铁离子在线粒体内的过度蓄积,引起细胞内尤其是线粒体内发生铁超载。综上,DOX与铁离子形成复合物,有着较强的氧化作用,可直接导致膜脂质过氧化,最终使心肌细胞发生铁死亡。此外,也进一步证实了铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡。

1.2 脂质过氧化物蓄积

脂质过氧化物过量堆积是细胞发生铁死亡的主要机制,当机体处于损伤状态下,氧化还原稳态失衡,造成氧化过程加剧或抗氧化物能力下降,多不饱和脂肪酸经酯化反应形成磷脂乙酰胺,导致ROS在胞内积累,经过氧化反应形成脂质过氧化物^[12]。有研究表明,DOX对线粒体膜内的心磷脂亲和力很高,会造成能量代谢异常、线粒体内铁超载,进而导致心肌细胞内超氧化物过度累积,触发铁死亡^[13]。Wang等^[14]发现,当DOX与Fe³⁺结合后丢失单个电子形成DOX-Fe²⁺半醌超氧自由基,促进铁蛋白和细胞质乌头酸酶释放铁离子,被释放出来的Fe²⁺与Fe³⁺之间会形成氧化还原循环,进而破坏电子传递链致ROS的大批量生成,形成膜脂质过氧化诱发心肌细胞发生铁死亡。尽管脂质过氧化具体如何介导DOX诱导心肌铁死亡的发生机制尚不明确,但高浓度ROS集聚所致膜脂质过氧化反应被认为是铁死亡的关键之路。

1.3 抗氧化系统的紊乱

1.3.1 System Xc⁻/GSH/GPX4信号通路

胱氨酸/谷氨酸反向转运体(membrane Na⁺-dependent cystine/glutamate reverse transporter, System Xc⁻)/GSH/GPX4信号通路是调控铁死亡的最主要的信号通路^[15]。System Xc⁻主要由SLC7A11通过二硫键与SLC3A2偶联组成,进入细胞内的胱氨酸氧化形成半胱氨酸,继而合成GSH^[16]。GPX4是GSH的过氧化物酶之一,可特异性清除有害超氧化物和羟基自由基,减少细胞膜上多不饱和脂肪酸的过氧化作用毒性,是铁死亡的负调控因子^[17]。

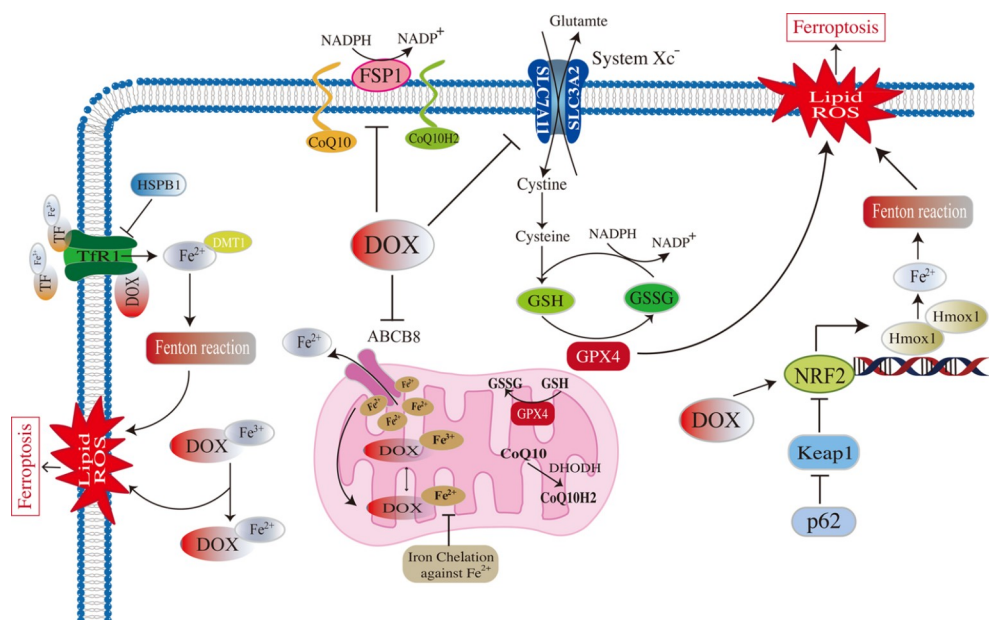


图1 铁死亡调控DOX诱导的心脏毒性机制图

Tadokoro等^[18]通过DOX干预小鼠心肌细胞,建模成功后的DOX-Fe²⁺复合物可诱导小鼠心肌细胞内GPX4活性降低,导致脂质过氧化物蓄积、丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)水平升高,最终引起心脏功能受限、心肌组织萎缩发生铁死亡。Li等^[19]实验发现,DOX抑制System Xc⁻中的SLC7A11,导致GSH的合成减少,抑制GPX4的表达,ROS生成明显增加、脂质过氧化物过度累积,从而诱导心肌细胞铁死亡的发生。以上研究提示,维持GSH合成、促进SLC7A11或GPX4活性可以在不同氧化失衡条件下,保护心肌细胞免受DOX介导的铁死亡,同时稳定SLC7A11或GPX4表达可增强铁死亡抗性。

1.3.2 FSP1/CoQ10信号通路

FSP1/CoQ10信号通路是近年来发现的GPX4非依赖性通路,可与经典的GSH/GPX4途径协同作用,也可以在敲除GPX4后单独抑制磷脂的脂质过氧化^[20]。FSP1作为新发现的铁死亡抑制因子,是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸家族的一员,有参与ROS生成以及促进线粒体电子传递等作用^[21]。

FSP1是CoQ10的氧化还原酶,其N-末端的肉豆蔻酰化是一种脂质修饰,可在质膜上介导NADH依赖的CoQ10还原为CoQ10H₂,并在此过程中生成亲脂性自由基,捕获抗氧化剂,阻止脂质过氧化物的发生,从而抑制铁死亡^[22]。Emmanuel等^[23]发现,DOX在抗癌治疗中,上调FSP1的表达,促进细胞凋亡,同时抑制细胞铁死亡,从而发挥抗肿瘤作用,但以铁死亡角度为方向治疗DOX所致心脏毒性的机制需要进一步研究。

1.4 Nrf2信号通路

Nrf2是调节细胞抗氧化过程中的重要转录因子,并能维持细胞内氧化还原稳态的平衡;还能调节铁死亡靶基因的表达,如FTH1、GPX4等,调节细胞内的铁稳态^[24],从而保护细胞抑制铁死亡。研究表明,在DOX诱导的小鼠心肌病模型中,Nrf2的表达水平下降,无法与HO-1上的抗氧化元件结合,从而增加氧化应激,加重DOX诱导的铁死亡^[25]。仲媛媛^[26]发现,DOX促进Nrf2的降解,下调GPX4蛋白的表达,进一步影响了DOX心

肌铁死亡的进程。据此推断, Nrf2介导GPX4的活性, 并通过抑制ROS生成、减轻氧化应激损伤和调节铁离子平稳, 从而成为铁死亡的负向调控因子。

2 中医药抑制铁死亡干预阿霉素诱导的心脏毒性

随着对DOX诱导心肌细胞发生铁死亡机制的深入研究, 可以通过抑制铁死亡发挥保护心脏作用的中医药物被陆续报道。中医药是我国传统医学的瑰宝, 能通过干预机体铁稳态、抗氧化途径、抑制脂质过氧化等途径调控铁死亡, 从而预防及治疗心血管疾病。下文将对通过抑制铁死亡治疗DOX诱导的心肌损伤的中药进行综述。

2.1 中药单体成分干预DOX诱导的心脏毒性

甘草是豆科植物的干燥根和根茎, 是传统药食同源补益类中草药, 甘草苷(liquiritin, LQ)是甘草根的主要成分^[27], 可作为一种天然存在的抗氧化剂, 减轻心肌细胞氧化应激损伤^[28], 发挥心肌保护作用。Wang等^[29]研究发现, LQ与铁死亡重要特异性标志物GPX4蛋白有较多亲和力的结合位点, 能通过抗氧化应激途径调控SLC7A11/GPX4蛋白表达失衡等方式来调节心肌细胞的铁死亡。因此, LQ可以抑制细胞内的氧化应激反应平衡以及脂质过氧化聚集, 减轻DOX诱导的心肌细胞铁死亡, 改善心肌结构和功能异常。

百里醌(Thymoquinone, TQ)是从黑孜然草本植物提取物中分离出来的, 已被证实具备抗肿瘤、抗炎、抗凋亡、免疫调节及抗氧化等药理作用^[30,31]。罗伟^[32]在DOX诱导的小鼠心肌损伤模型中发现, TQ处理后, 与DOX组相比, 心肌组织内铁含量及脂质过氧化物水平下降, GPX4、Nrf2等铁死亡关键蛋白的表达量上调, 表明TQ能减轻DOX对心肌细胞造成的氧化应激反应, 调节心肌细胞内的铁离子水平、抑制脂质过氧化产生, 从而有效减轻铁死亡。

黄芪甲苷(astragaloside, ASI)被认为是中药黄芪的主要活性成分, 且含量最为丰富, 具有抗氧化性、抗炎性、抗凋亡、抗肿瘤等作用^[33]。Luo等^[34]发现, 给予ASI处理后, 大鼠心功能明显改善, GPX4、Nrf2蛋白表达量增加。此外, DOX促使心肌细胞内铁离子积累, ASI通过激活Nrf2信号

通路, 调节GSH含量和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性抑制铁死亡。田超^[35]采用DOX构建大鼠心肌细胞损伤模型, 给予ASI治疗后, 心肌纤维化面积明显改善、Fe²⁺及MDA含量下降。基因测序表明, ASI可激活Nrf2/GPX4通路及抗氧化应激通路, 减轻DOX大鼠心肌铁死亡, 为临床心肌损伤的治疗提供新的思路。

槲皮素(quercetin, DHQ)是松科植物黄杉、雪松等常见的典型黄酮类成分, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤及扩张血管等生物活性, 还可通过抑制氧化应激、调节内质网应激以及线粒体凋亡途径保护心肌损伤^[36]。Wang等^[37]使用DHQ对DOX造模的心衰大鼠进行干预治疗, 结果表明, DHQ组大鼠左室射血分数、B型脑利钠肽等心功能指标明显优于HF组, 同时DHQ组较HF组SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等抗氧化活性成分升高, MDA含量降低, 提示DHQ可通过减少氧化应激反应拮抗DOX所致的心脏毒性。

芦荟大黄素(aloe-emodin, AE)属于大黄类药物, 具有清热解毒、凉血祛瘀、泻下攻积等功效^[38]。He等^[39]利用荧光成像法检测发现, 经AE干预后心肌细胞内活性氧类和脂质过氧化降低, 通过Western法及荧光素酶报告基因测定, 验证AE可通过激活Nrf2和增加抗氧化基因SLC7A11和GPX4的表达来减轻DOX诱导的H9c2细胞的氧化应激; 还能复合Fe²⁺并调控细胞内铁相关基因调控铁死亡的发生。总之, AE可为进一步探索DOX化疗期间癌症患者的心脏保护剂提供新的视角。

2.2 中药复方制剂干预DOX诱导的心脏毒性

越来越多的研究表明, 复方中药具有多种中药生物活性成分, 体现出其多靶点、多环节发挥抑制铁死亡发挥保护心脏的作用特点。参麦注射液主要成分包括红参及麦冬两味药, 有“益气固脱、养阴生津、生脉”等功能^[40]。研究表明, 参麦注射液能够减轻DOX组中心脏毒性, 降低MDA含量, 增强SOD活性^[41]; 提示参麦注射液可对抗自由基引起的脂质过氧化和逆转细胞氧化-抗氧化系统失衡, 从而缓和DOX所致心脏毒性。

复方生脉注射液是由传统古方“生脉散”研制而成的新剂型, 其药方包括红参、五味子、麦冬等中药, 具有益气、养阴、固脱等作用, 能达到

强心、增加冠状动脉血流量、抗氧化的作用^[42]。实验选用DOX诱导大鼠心肌损伤模型，DOX模型组中心肌细胞水肿、出现空泡、横纹排列紊乱、胞核浓缩或溶解等损伤，SOD、GSH-Px指标下降，MDA水平升高；而予以生脉注射液干预后结果相反^[43]。综上，复方生脉注射液能够抑制超氧阴离子自由基引起的脂质过氧化，并防止心肌细胞铁死亡。

丹红注射液由一寒一温的丹参、红花2味中药配伍加工而成，有活血调经、祛瘀止痛功效，常用于治疗心慌、胸闷、心绞痛等心脏疾病^[44]。彭小平等^[45]在体外实验中发现，与DOX组相比，丹红注射液预处理后细胞内MDA的含量下降，而SOD、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性增强。结果表明，丹红注射液可能通过降低心肌氧化应激和提高抗氧化防御，发挥对DOX所致大鼠心肌损伤的保护作用，但其保护作用与铁死亡的相关性需要进一步探索。

3 讨论与展望

综上所述，铁死亡作为DOX诱导心肌损伤的重要调控细胞程序性死亡方式，通过铁代谢异常、脂质过氧化累积及抗氧化系统失衡等多种机制参与了DOX诱导心脏毒性的发生与发展。有研究证实，越来越多中药单体可通过干预ROS生成、脂质过氧化及铁死亡调控因子的生成等参与铁死亡治疗DOX所致心血管疾病，但中医药复方制剂调控铁死亡的分子机制仍研究尚浅，存在局限性。中药调控铁死亡在DOX所致心脏毒性的治疗中效益明显，但是否与程序性细胞凋亡之间产生分子间相互作用，线粒体抗氧化应激机制是否对铁死亡的脂质过氧化具有调控作用等仍不明确。因此，明确多种类型的细胞死亡潜在机制及其共同调节因子，进一步挖掘中药及其有效成分开展研究，评价分析如何通过调控铁死亡的不同途径来改善DOX所致的心脏毒性，有助于DOX在保持抗癌疗效的同时有效管理心血管不良事件，更好地提高患者的生活质量。

参考文献

[1] Savani M, Skubitz KM. Long-term outcome after doxorubicin and ifosfamide overdose in a patient with

- osteosarcoma and BARD1 mutation. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 41(2): e94-e96
- [2] Elbl L, Vasova I, Kral Z, et al. Echocardiographic evaluation of early and chronic cardiotoxicity in adult patients treated for Hodgkin's disease with ABVD regimen. *Neoplasma*, 2006, 53(1): 62-66
- [3] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
- [4] Li N, Wang W, Zhou H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury. *Free Radical Biol Med*, 2020, 160: 303-318
- [5] 田润英, 兰斌, 王国佐, 等. 中医药靶向调节p53介导的铁死亡机制研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(21): 264-275
- [6] Li Q, Han X, Lan X, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e90777
- [7] Song Y, Wang B, Zhu X, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs exosome attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis in acute myocardial infarction mice. *Cell Biol Toxicol*, 2020, 37(1): 51-64
- [8] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(7): 2672-2680
- [9] La Rosa P, Petrillo S, Fiorenza MT, et al. Ferroptosis in friedreich's ataxia: a metal-induced neurodegenerative disease. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1551
- [10] Shen Z, Liu T, Li Y, et al. Fenton-reaction-acceleratable magnetic nanoparticles for ferroptosis therapy of orthotopic brain tumors. *ACS Nano*, 2018, 12(11): 11355-11365
- [11] Wang S, Li F, Qiao R, et al. Arginine-rich manganese silicate nanobubbles as a ferroptosis-inducing agent for tumor-targeted theranostics. *ACS Nano*, 2018, 12(12): 12380-12392
- [12] Liu J, Bandyopadhyay I, Zheng L, et al. Antiferroptotic activity of phenothiazine analogues: a novel therapeutic strategy for oxidative stress related disease. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(11): 2165-2173
- [13] He H, Luo Y, Qiao Y, et al. Curcumin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppressing oxidative stress and preventing mitochondrial dysfunction mediated by 14-3-3 γ . *Food Funct*, 2018, 9(8): 4404-4418
- [14] Wang Y, Lv M, Zhao W. Research on ferroptosis as a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*, 2023, 91: 102035
- [15] Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *eLife*, 2014, 3: e02523

- [16] Lin W, Wang C, Liu G, et al. SLC7A11/xCT in cancer: biological functions and therapeutic implications. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(10): 3106-3126
- [17] Hu S, Sechi M, Singh PK, et al. A novel redox modulator induces a GPX4-mediated cell death that is dependent on iron and reactive oxygen species. *J Med Chem*, 2020, 63(17): 9838-9855
- [18] Tadokoro T, Ikeda M, Abe K, et al. Ethoxyquin is a competent radical-trapping antioxidant for preventing ferroptosis in doxorubicin cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 80(5): 690-699
- [19] Li X, Liang J, Qu L, et al. Exploring the role of ferroptosis in the doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity using a murine model. *Chem Biol Interact*, 2022, 363: 110008
- [20] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692
- [21] Zhang S, Gou S, Zhang Q, et al. FSP1 oxidizes NADPH to suppress ferroptosis. *Cell Res*, 2023, 33(12): 967-970
- [22] Wang Z, Cui Y, Wang F, et al. DNA methylation-regulated LINC02587 inhibits ferroptosis and promotes the progression of glioma cells through the CoQ-FSP1 pathway. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 989
- [23] Emmanuel N, Li H, Chen J, et al. FSP1, a novel KEAP1/NRF2 target gene regulating ferroptosis and radioresistance in lung cancers. *Oncotarget*, 2022, 13(1): 1136-1139
- [24] Kerins MJ, Ooi A. The roles of NRF2 in modulating cellular iron homeostasis. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1756-1773
- [25] Fernández-Mendivil C, Luengo E, Trigo-Alonso P, et al. Protective role of microglial HO-1 blockade in aging: implication of iron metabolism. *Redox Biol*, 2021, 38: 101789
- [26] 仲媛媛. 黄芪甲苷通过Nrf2/GPX4通路抑制阿霉素诱导心肌细胞铁死亡的作用及其机制研究[D]. 济宁: 济宁医学院, 2022
- [27] 吴凤爱, 逯青霞, 侯贵明, 等. 甘草苷对血管紧张素Ⅱ诱导的心肌细胞肥大的影响. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(19): 2780-2784
- [28] 刘萌. 甘草苷调控SLC7A11/GPX4信号通路预防阿霉素心脏毒性的机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2022
- [29] Wang M, Liu M, Tang L, et al. RETRACTED ARTICLE: Liquiritin reduces ferroptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity through targeting SLC7A11/GPX4 pathway. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397(1): 627
- [30] Alemi M, Sabouni F, Sanjarian F, et al. Anti-inflammatory effect of seeds and callus of *Nigella sativa* L. extracts on mix glial cells with regard to their thymoquinone content. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14(1): 160-167
- [31] 汪世靖, 董健健, 徐陈陈, 等. 百里酞通过Nrf-2/HO-1通路对PD模型小鼠神经元ferroptosis的保护机制研究. *中医药临床杂志*, 2023, 35(3): 520-525
- [32] 罗伟. 百里酞对阿霉素诱导的心脏毒性的保护作用及机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2022
- [33] Liu Y, Xu W, Xiong Y, et al. Evaluations of the effect of HuangQi against heart failure based on comprehensive echocardiography index and metabonomics. *Phytomedicine*, 2018, 50: 205-212
- [34] Luo LF, Guan P, Qin LY, et al. Astragaloside IV inhibits adriamycin-induced cardiac ferroptosis by enhancing Nrf2 signaling. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(7): 2603-2611
- [35] 田超. 黄芪甲苷通过激活Nrf2/GPX4通路减轻阿霉素损伤大鼠心肌铁死亡的研究[D]. 济宁: 济宁医学院, 2022
- [36] Primikyri A, Chatziathanasiadou MV, Karali E, et al. Direct binding of Bcl-2 family proteins by quercetin triggers its pro-apoptotic activity. *ACS Chem Biol*, 2014, 9(12): 2737-2741
- [37] Wang SQ, Zhu XF, Wang XN, et al. Flavonoids from *Malus hupehensis* and their cardioprotective effects against doxorubicin-induced toxicity in H9c2 cells. *Phytochemistry*, 2013, 87: 119-125
- [38] 杜学峰, 朱昱, 徐永富, 等. 芦荟大黄素通过Bax/Caspase-3信号通路调控肝癌细胞自噬作用研究. *新中医*, 2020, 52(20): 6-9
- [39] He Y, Xi J, Fang J, et al. Aloe-emodin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via inhibition of ferroptosis. *Free Radical Biol Med*, 2023, 206: 13-21
- [40] 李威, 任建素, 倪晖君. 参麦注射液结合常规疗法治疗气阴两虚型慢性心力衰竭临床研究. *上海中医药杂志*, 2014, 48(8): 43-45
- [41] 王汉森, 马沛然. 参麦注射液对阿霉素中毒心肌细胞脂质过氧化和钙超载的影响. *安徽中医学院学报*, 2001, 20(3): 38-40
- [42] Chen Y, Tang Y, Zhang YC, et al. A metabolomic study of rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy and shengmai injection treatment. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125209
- [43] 俞国华, 汤圣兴, 彭玉珍, 等. 生脉注射液在阿霉素诱导大鼠心肌损伤中的抗氧化作用. *中国中西医结合急救杂志*, 2000(2): 94-95
- [44] Yi X, Zhu J, Zhang J, et al. Investigation of the reverse effect of Danhong injection on doxorubicin-induced cardiotoxicity in H9c2 cells: Insight by LC-MS based non-targeted metabolomic analysis. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 152: 264-270
- [45] 彭小平, 陈璿瑛, 李文娟, 等. 丹红注射液对阿霉素大鼠心肌损伤的保护作用. *中国老年学杂志*, 2015, 35(1): 129-131