综 述

阿霉素致心肌线粒体损伤的分子机制研究进展

李治邑 综述　李妙龄 审校
西南医科大学心血管医学研究所，医学电生理教育部重点实验室，四川省医学电生理重点实验室（泸州 646000）

【摘 要】阿霉素属蒽环类抗肿瘤药，是临床上最有效的抗癌药之一，但其会导致心脏功能的改变和其他器官的损害。由于心肌细胞很难分裂增殖，绝大多数损伤不可逆，很难逆转对心功能的影响。心脏的氧化新陈代谢较快，抗氧化防御水平较低。因此，心脏对自由基引起的损伤很敏感。阿霉素可导致剂量依赖性心肌病和充血性心力衰竭；还可能会发生认知功能的持续性变化（记忆力和注意力丧失以及难以执行多项任务）。阿霉素导致的剂量依赖性心肌病还可导致明显的低血压、心动过速、心脏扩张和心室衰竭。因此，探讨阿霉素诱导心脏毒性作用机制具有重要意义。许多研究试图描述和阐明其心脏毒性作用的机制，尽管有丰富的数据涵盖了抗肿瘤药物阿霉素产生的广泛影响，但确切的机制仍然存在争议。许多研究发现无论是急性还是慢性，线粒体均是阿霉素诱导的氧化应激的主要靶点。本文就阿霉素损伤线粒体导致心脏毒性的分子机制作一综述。

【关键词】抗肿瘤药；阿霉素；心脏毒性；线粒体
【中图分类号】R541.9　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.017

Research advances in the molecular mechanism of doxorubicin-induced myocardial mitochondrial dysfunction

LI Zhiyi reviewing　*LI Miaoling* checking
Key Laboratory of Medical Electrophysiology of Ministry of Education, Medical Electrophysiology Key Laboratory of Sichuan Province, Institute of Cardiovascular Research of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【**Abstract**】Doxorubicin, an anthracycline antitumor drug, is one of the most effective anticancer drugs in clinical practice. However, it can cause changes in cardiac function and damage to other organs. Since cardiomyocytes are difficult to divide and proliferate, most injuries are irreversible, and it is difficult to reverse the influence on cardiac function. The heart is involved in a relatively high oxidative metabolism and a relatively low level of antioxidant defense, which makes it sensitive to damage caused by free radicals. Doxorubicin can lead to dose-dependent cardiomyopathy and congestive heart failure, and even cognitive dysfunction (loss of memory and attention, difficulty to perform multitasking). And doxorubicin-induced dose-dependent cardiomyopathy can lead to significant hypotension, tachycardia, dilatation of the heart, and heart failure. Therefore, it is of great value to investigate the mechanism of action of doxorubicin in cardiotoxicity. Many studies have attempted to describe and elucidate the mechanism of its cardiotoxic effects. Although there have been abundant data covering a wide range of drug-mediated effects, the exact mechanism remains controversial. Many studies have found that mitochondria are the main targets of doxorubicin-induced oxidative stress, both in acute and chronic treatments. This article reviews the molecular mechanism of action of doxorubicin in cardiotoxicity through mitochondrial injury.

【**Key words**】Antitumor drugs; Doxorubicin; Cardiotoxicity; Mitochondria

根据作用方式，可将抗肿瘤药分为：①烷基化剂（如环磷酰胺等）；②抗肿瘤抗生素类药（蒽环类药物，如阿霉素等）；③抗代谢药物（如5-氟尿嘧啶等）；④有丝分裂纺锤体抑制剂或抗有丝分裂药物（紫杉烷类药物，如长春新碱等）；⑤针对分子的药物（如贝沙罗汀等）。阿霉素是抗生素蒽环类药物，在治疗乳腺癌[1]、食道癌[2]、霍奇金淋巴瘤[3]、非霍奇金淋巴瘤[4]、白血病等肿瘤上发挥了重要作用，但慢性或急性作用又可导致机体产生严重的毒副作用使其在临床使用受限。在药物作用的过程中会出现线粒体结构和功能的改变，而线粒体在心肌组织稳态中起着至关重要的作用。阿霉素可干扰线粒体呼吸链（如解偶联）或抑制重要的线粒体

基金项目：四川省科技厅面上项目（19YYJC1958）
第一作者简介：李治邑，硕士研究生。
通信作者：李妙龄，副教授。E-mail:limiaolingcc@swmu.edu.cn
引用本文：李治邑，李妙龄.阿霉素致心肌线粒体损伤的分子机制研究进展[J].西南医科大学学报，2022，45（1）：77-82. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.017

酶的活性，进而导致线粒体膜电位的改变和线粒体氧化应激的增加，最终导致心肌细胞和内皮细胞的凋亡。

1 氧化应激损伤

1.1 阿霉素诱导ROS产生

线粒体膜内富含心磷脂，是蛋白质亚基组装和催化功能必不可少的成分[5-6]。阿霉素对这种心磷脂有很高的亲和力，导致阿霉素在心肌细胞内积聚[7-8]。阿霉素进入线粒体，通过与心磷脂结合进而抑制呼吸链[9]，与线粒体膜的结合还可能增加阿霉素与线粒体电子传输链的NADH脱氢酶（复合物I）在较低浓度下相互作用的机会。

有研究表明，阿霉素氧化还原循环发生在线粒体电子传输链[10]，更具体地说，发生在电子传递链复合体I。阿霉素具有醌的结构，电子传递链复合体I中的各种NAD(P)H依赖还原酶通过电子还原将阿霉素转化为半醌自由基，这种半醌与分子氧反应生成超氧自由基，从而产生活性氧（reactive oxygen species，ROS）和活性氮（reactive nitrogen species，RNS），如过氧化氢（H_2O_2）、羟自由基（·OH）、过氧亚硝酸根（ONOO-）等，同时还会释放电子，破坏呼吸链的完整性[7-9]。

CHAISWING等[11]通过计算机定量超微结构观察，发现线粒体是阿霉素损伤心肌最广泛和持续的亚细胞器结构；在阿霉素抗肿瘤治疗后的早期，心肌细胞线粒体中的蛋白质就发生了显著的氧化/硝化翻译后修饰。虽然在过去的实验里几乎都是在体外条件下用超标的阿霉素剂量进行实验，无法证实体内的适用性，但后续有研究用不同剂量进行实验，结果支持阿霉素治疗产生的活性氧主要来源于线粒体的观点[12]。

1.2 阿霉素诱导活性氮自由基的产生

阿霉素激活NAD(P)H氧化酶（reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases，NOXs），从而激活心肌细胞凋亡途径自由基的产生[13]。NOXs激活可能通过线粒体将ROS转化为超氧自由基并与一氧化氮反应生成ONOO-[14]。ONOO-激活基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs），这些蛋白酶已被认为是阿霉素产生过氧亚硝酸盐导致心脏毒性的主要机制[15]。有研究发现，用阿霉素治疗后，小鼠心肌细胞中会形成过氧亚硝酸盐[16]；并且有研究证明，阿霉素可诱导一氧化氮合成，从而导致亚硝酸盐在细胞内积聚[17]。

阿霉素在早期诱导线粒体脂质过氧化，随后在所有的亚细胞间形成硝化损伤产物，并在后期引起更广泛的细胞损伤[11]。与MIKKELSEN等[18]的假设一致，在心脏中氧化损伤先于硝化性损伤，并且硝化性损伤放大了氧化损伤作用[11]。

1.3 阿霉素诱导线粒体通透性改变

阿霉素可增加氧化磷酸化和引起线粒体转换孔复合体功能改变。这种线粒体通透性的改变是阿霉素导致的剂量依赖性改变，线粒体通透性转换会导致线粒体失去在内膜上形成和维持电化学梯度的能力[19]。线粒体蛋白易受到外界刺激的影响，从而导致细胞内氧化应激的增加，线粒体膜渗透性转换可能在调节与阿霉素治疗相关的不良生物能量和功能后果方面发挥了迄今未知的作用[20]。近年已有实验发现在多能干细胞诱导的心肌细胞[21]或大鼠渗透性心肌纤维[22]中阿霉素抑制线粒体呼吸。

1.4 阿霉素诱导氧化应激信号通路活性的增强

阿霉素导致的心肌细胞氧化应激活性增强可致下游信号通路发生一系列的代偿反应，如Keap1/Nrf2/ARE通路的激活[23]或改变MAP激酶和/或PPAR核受体介导的通路[24]。在氧化状态下，Keap1不能与Nrf2结合，从而允许该转录因子在细胞核内积累并激活转录抗氧化反应元件（AU-rich element，ARE）。有文献报道，阿霉素可致大鼠心肌细胞中Keap1的氧化和Nrf2介导的抗氧化反应激活[25]，证明了这些通路参与了氧化应激过程。

2 线粒体中的关键蛋白

2.1 连接蛋白43（Cx43）

连接蛋白43是细胞间信息传递的主要连接蛋白，对离子和小分子的细胞间转运起重要调节作用，并负责不同类型细胞之间的电传递，尤其是心肌细胞[26]。在过去的十年中，Cx43在各种细胞类型的线粒体中的存在已有报道[27]。有研究表明，线粒体Cx43通过减少胞浆和线粒体活性氧的产生，减少线粒体钙超载，减少线粒体膜去极化和细胞色素C的释放而发挥心脏保护作用。线粒体Cx43通过阻止细胞色素C释放到胞浆中，减少其激活Caspase-3级联反应，从而控制细胞凋亡的启动[28-29]。

线粒体Cx43还参与另一信号转导通路，该通路可阻止线粒体通透孔的形成，从而防止线粒体肿胀、线粒体外膜破裂和产生凋亡的线粒体内容物的释放[30]。

RODRÍGUEZ-SINOVAS等[31]证明缺血预处理通过热休克蛋白90（heat shock protein90，Hsp90）和线粒体外膜转位酶20（translocase of outer mitochondrial membrane 20，TOMM20）的有关机制诱导Cx43从胞浆到线粒体的移位。该系统包括将目标蛋白与伴侣蛋白（Hsp90/Hsp70）结合，传递到TOMM复合物的特定部分，然后释放到线粒体膜内[32]。Cx43移位到线粒体似乎对某些形式的心脏保护很重要，线粒体Cx43的增加与缺血预处理和心脏保护有关，可能是通过调节线粒体离子的稳态和肿胀而发挥保护作用[33]。

3 铁代谢障碍

3.1 阿霉素导致铁代谢障碍

心脏是最活跃的代谢器官之一，它需要提供心肌细胞活动所需的能量。线粒体在这项任务中起关键作用，而线粒体正常功能所需的微量元素之一是铁。数据表明，心肌细胞中近1/3的的铁分布在线粒体中[34]。铁是理想的电子传输者，它可以促进生化反应，但也可以诱导活性氧（ROS）的产生，过多的活性氧可能会破坏细胞结构[35]。线粒体需要铁的持续性供应，铁供应的减少会影响细胞产能，铁超载会产生过多的ROS导致线粒体损伤[36]。有证据支持阿霉素导致铁代谢障碍[37]。铁螯合剂和铁的抑制剂可通过保护线粒体减少阿霉素毒性。此外，阿霉素毒性的严重程度和不同线粒体铁蛋白的活性之间的关系也表明了线粒体铁失调在阿霉素诱导的心脏毒性中的重要性[38-40]。另外，有证据表明，进入线粒体的铁是通过丝裂铁蛋白2和线粒体钙离子单向转运蛋白（mitochondrial calcium uniporter，MCU）调节的，而铁的输出是通过ATP结合盒B亚家族蛋白维持，如ATP结合盒B亚家族成员8（ABCB8）[19,41-44]。

3.2 铁在阿霉素诱导的活性氧形成中起着至关重要的作用

由过渡金属（如铁）催化的Fenton反应和Haber-Weiss反应产生ROS。DOX半醌超氧自由基和H_2O_2可以促进铁蛋白和细胞质乌头酸酶释放铁，从而改变铁的代谢。随后，铁可以与阿霉素反应，产生·OH[9,45]。氧化还原循环释放的活性氧、过渡金属和铁络合物的形成被认为是阿霉素引起的多种心肌有害效应的原因[46]。

4 凋亡

4.1 线粒体基因组DNA（MtDNA）损伤

人们普遍认为DNA损伤是阿霉素诱导的心肌细胞死亡的早期重要事件[47]。阿霉素进入线粒体，可能通过产生活性氧（ROS）直接或间接地与线粒体DNA（MtDNA）相互作用。线粒体DNA的破坏可能会导致呼吸链功能障碍，进而产生额外的ROS，从而攻击呼吸链本身，再次导致线粒体DNA突变[8]。

直接作用：蒽环类药物，如阿霉素，被称为拓扑异构酶II（TOP2）类药。阿霉素可以通过插入DNA链来阻断DNA的合成，并且可以抑制TOP2的作用。这种酶在不改变脱氧核苷酸的结构和序列的情况下改变DNA的拓扑结构，瞬间导致双链DNA断裂，进而调节DNA的超螺旋[48]。

间接作用：DNA复合物的产生：①阿霉素在线粒体产生自由基，这些自由基促进脂质过氧化，从而促进丙二醛的产生，丙二醛与脱氧鸟苷、脱氧腺苷和脱氧胞苷的环外氨基反应形成烷基化复合物[48]。②4，6-二氨基-5-甲酰胺基嘧啶（FapyAde）或5-羟甲基尿嘧啶（5-OH-MeUra）等氮碱的氧化损伤也已被证实。这些氧化复合物是高度诱变的产物，可以阻止DNA复制，并增加DNA聚合酶读取错误的频率。③阿霉素还可以通过NAD（P）H氧化酶体系和过渡金属与甲醛生成复合物。这种复合物与DNA形成共价键，根据插入区域的不同，也可以或多或少形成稳定的插层或更稳定的DNA交联[45]。解旋酶不能分离DNA链并干扰其解离可能是这些交联导致的，但也可能是由于阿霉素对解旋酶的直接作用引起的[7-8,48]。

4.2 线粒体的凋亡途径

线粒体功能障碍在阿霉素治疗的早期阶段很普遍，可能是细胞凋亡的直接原因[49]。KOTAMRAJU等最近研究表明，超氧阴离子产生的过氧化氢可能是阿霉素诱导内皮细胞和心肌细胞凋亡的关键氧化剂，线粒体通过释放细胞色素C导致Caspase激活和随后的细胞死亡等机制在调节细胞凋亡中起着关键作用[48]。线粒体可对几种信号（即活性氧、氧化还原状态改变和钙水平增加）做出反应，这些信号触发Caspase激活蛋白的释放，如细胞色素C和凋亡诱导因子[50]。细胞色素C从线粒体释放到胞浆中可以导致Caspase-9的激活，Caspase-9负责激活效应Caspase，如Caspase-3，从而诱导细胞死亡。有实验表明，Caspase-3的活性主要归因于线粒体途径[49-51]。

4.3 炎症反应损伤线粒体

蒽环类药物可诱导促炎细胞因子IL-6和TNF的过度表达，引起心脏组织的炎症反应，导致心肌细胞内线粒体和细胞膜的氧化损伤，增加心脏毒性[52]。

5 线粒体能量代谢障碍

心脏高能磷酸盐代谢障碍，已被认为是蒽环类药物心脏毒性的一个重要特征。已提出的阿霉素诱导的心脏能量衰竭的机制包括线粒体氧化还原功能的改变、细胞内ATP的降低，能量底物利用状况的改变，以及能量生产和消耗之间能量转移的干扰[53-57]。研究表明，临床相关的阿霉素引起的急性心功能不全也与心脏能量代谢受损有关。阿霉素引起的急性心脏毒性伴随NADPH氧化还原状态、线粒体膜电位和葡萄糖摄取的变化。许多实验结果也一致地表明阿霉素扰乱了心肌线粒体能量代谢。

最近有研究表明阿霉素在培养的心肌细胞中是NF-κB的有效激活因子[58]，通过干扰素-γ介导心肌细胞信号导致线粒体呼吸和脂肪酸氧化的中断，也减少AMPK信号，从而导致能量代谢障碍[59]。有实验表明，阿霉素影响心肌的代谢功能可能是通过调控PPAR核受

体。在啮齿动物中，阿霉素导致心肌组织中PPARα、PPARγ和PPARσ的下调，这些都被认为是对该药物代谢组反应的重要因素。PGC1α被认为在介导这一系列反应中起主要作用[60-64]。

阿霉素在进入线粒体的过程中使线粒体的NADH脱氢酶、细胞色素氧化酶[65]、细胞色素还原酶及琥珀酸脱氢酶的活性降低，使其氧化磷酸化受到抑制，ATP生成障碍，还严重影响了心肌的收缩和舒张。

ATP/ADP和能荷（EC）是反映细胞能量水平和能量状况的重要参数。ATP/ADP和EC比值的降低不仅刺激了线粒体的氧化磷酸化，而且还导致自由能和线粒体膜电位的降低。

线粒体Ca^{2+}蓄积可减少高能磷酸键生成，通过能量代谢机制进一步加重心肌细胞损伤。较多文献认为阿霉素及其代谢物降低了线粒体钙负荷的能力[19,48]。此外，心肌线粒体MPT的诱导增强也可能是导致心肌线粒体呼吸频率降低的原因之一[66]。

6 小结与展望

通过对阿霉素心脏毒性机制的研究，降低阿霉素治疗癌症带来的副作用，对阿霉素的临床应用，癌症治疗和患者预后有十分重要的意义，也对未来研发更有效的蒽环类药物提供了理论基础。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] SCHNEEWEISS A, MÖBUS V, TESCH H, *et al*. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): a randomised phase III trial[J]. Eur J Cancer, 2019, 106: 181-192.

[2] TAJALDINI M, SAMADI F, KHOSRAVI A, *et al*. Protective and anticancer effects of orange peel extract and naringin in doxorubicin treated esophageal cancer stem cell xenograft tumor mouse model[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109594.

[3] STRAUS DJ, DŁUGOSZ-DANECKA M, ALEKSEEV S, *et al*. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study[J]. Blood, 2020, 135(10): 735-742.

[4] POESCHEL V, HELD G, ZIEPERT M, *et al*. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2019, 394(10216): 2271-2281.

[5] ARDAIL D, PRIVAT JP, EGRET-CHARLIER M, *et al*. Mitochondrial contact sites. Lipid composition and dynamics[J]. J Biol Chem, 1990, 265(31): 18797-18802.

[6] SCHLAME M, RUA D, GREENBERG ML. The biosynthesis and functional role of cardiolipin[J]. Prog Lipid Res, 2000, 39(3): 257-288.

[7] MATAIX J, OCHOA JJ, QUILES JL. Olive oil and mitochondrial oxidative stress[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2006, 76(4): 178-183.

[8] QUILES JL, HUERTAS JR, BATTINO M, *et al*. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity[J]. Toxicology, 2002, 180(1): 79-95.

[9] CHEN YM, JUNGSUWADEE P, VORE M, *et al*. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues[J]. Mol Interv, 2007, 7(3): 147-156.

[10] BERTHIAUME JM, WALLACE KB. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity[J]. Cell Biol Toxicol, 2007, 23(1): 15-25.

[11] CHAISWING L, COLE MP, ST Clair DK, *et al*. Oxidative damage precedes nitrative damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury[J]. Toxicol Pathol, 2004, 32(5): 536-547.

[12] GRANADOS-PRINCIPAL S, EL-AZEM N, PAMPLONA R, *et al*. Hydroxytyrosol ameliorates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats with breast cancer[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 90(1): 25-33.

[13] GILLERON M, MARECHAL X, MONTAIGNE D, *et al*. NADPH oxidases participate to doxorubicin-induced cardiac myocyte apoptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 388(4): 727-731.

[14] KIMURA S, ZHANG GX, NISHIYAMA A, *et al*. Role of NAD(P)H oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in cardioprotection of ischemic reperfusion injury by angiotensin II[J]. Hypertension, 2005, 45(5): 860-866.

[15] BAI P, MABLEY JG, LIAUDET L, *et al*. Matrix metalloproteinase activation is an early event in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Oncol Rep, 2004, 11(2): 505-508.

[16] WEINSTEIN DM, MIHM MJ, BAUER JA. Cardiac peroxynitrite formation and left ventricular dysfunction following doxorubicin treatment in mice[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 294(1): 396-401.

[17] ALDIERI E, BERGANDI L, RIGANTI C, *et al*. Doxorubicin induces an increase of nitric oxide synthesis in rat cardiac cells that is inhibited by iron supplementation[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2002, 185(2): 85-90.

[18] MIKKELSEN RB, WARDMAN P. Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms[J]. Oncogene, 2003, 22(37): 5734-5754.

[19] WALLACE KB, SARDÃO VA, OLIVEIRA PJ. Mitochondrial determinants of doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. Circ Res, 2020, 126(7): 926-941.

[20] OLIVEIRA PJ, SANTOS MS, WALLACE KB. Doxorubicin-induced thiol-dependent alteration of cardiac mitochondrial permeability transition and respiration[J]. Biochemistry (Mosc), 2006, 71(2): 194-199.

[21] CUNHA-OLIVEIRA T, FERREIRA LL, COELHO AR, *et al*. Doxorubicin triggers bioenergetic failure and p53 activation in mouse stem cell-derived cardiomyocytes[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 348: 1-13.

[22] STUDNEVA I, PALKEEVA M, VESELOVA O, *et al*. Protective effects of a novel agonist of galanin receptors against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats[J]. Cardiovasc Toxicol, 2019, 19(2): 136-146.

[23] YARMOHAMMADI F, REZAEE R, KARIMI G. Natural compounds against doxorubicin-induced cardiotoxicity: a review on the involvement of Nrf2/ARE signaling pathway[J]. Phytother Res, 2021, 35(3): 1163-1175.

[24] ZHANG WB, ZHENG YF, WU YG. Inhibition of miR-128-3p attenuated doxorubicin-triggered acute cardiac injury in mice by the regulation of PPAR-γ [J]. PPAR Res, 2021, 2021: 7595374.

[25] NORDGREN KKS, WALLACE KB. Keap1 redox-dependent

regulation of doxorubicin-induced oxidative stress response in cardiac myoblasts[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 274(1): 107-116.

[26] BOENGLER K. Stimulation of cardiac beta-adrenoceptors targets connexin 43[J]. Br J Pharmacol, 2009, 158(1): 195-197.

[27] BOENGLER K, SCHULZ R, HEUSCH G. Connexin 43 signalling and cardioprotection[J]. Heart, 2006, 92(12): 1724-1727.

[28] HALESTRAP AP. Mitochondria and preconditioning: a connexin connection?[J]. Circ Res, 2006, 99(1): 10-12.

[29] LU G, HAIDER HK, POROLLO A, *et al*. Mitochondria-specific transgenic overexpression of connexin-43 simulates preconditioning-induced cytoprotection of stem cells[J]. Cardiovasc Res, 2010, 88(2): 277-286.

[30] PLOTKIN LI, MANOLAGAS SC, BELLIDO T. Transduction of cell survival signals by connexin-43 hemichannels[J]. J Biol Chem, 2002, 277(10): 8648-8657.

[31] RODRÍGUEZ-SINOVAS A, CABESTRERO A, LÓPEZ D, *et al*. The modulatory effects of connexin 43 on cell death/survival beyond cell coupling[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2007, 94(1/2): 219-232.

[32] RODRIGUEZ-SINOVAS A, BOENGLER K, CABESTRERO A, *et al*. Translocation of connexin 43 to the inner mitochondrial membrane of cardiomyocytes through the heat shock protein 90-dependent TOM pathway and its importance for cardioprotection[J]. Circ Res, 2006, 99(1): 93-101.

[33] REHLING P, BRANDNER K, PFANNER N. Mitochondrial import and the twin-pore translocase[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5(7): 519-530.

[34] WOFFORD JD, CHAKRABARTI M, LINDAHL PA. Mössbauer spectra of mouse hearts reveal age-dependent changes in mitochondrial and ferritin iron levels[J]. J Biol Chem, 2017, 292(13): 5546-5554.

[35] KAPLAN J, WARD DM. The essential nature of iron usage and regulation[J]. Curr Biol, 2013, 23(15): R642-R646.

[36] GORDAN R, WONGJAIKAM S, GWATHMEY JK, *et al*. Involvement of cytosolic and mitochondrial iron in iron overload cardiomyopathy: an update[J]. Heart Fail Rev, 2018, 23(5): 801-816.

[37] RENU K, V G A, P B TP, *et al*. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy-an update[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 818: 241-253.

[38] MACCARINELLI F, GAMMELLA E, ASPERTI M, *et al*. Mice lacking mitochondrial ferritin are more sensitive to doxorubicin-mediated cardiotoxicity[J]. J Mol Med (Berl), 2014, 92(8): 859-869.

[39] MOULI S, NANAYAKKARA G, ALALASMARI A, *et al*. The role of frataxin in doxorubicin-mediated cardiac hypertrophy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 309(5): H844-H859.

[40] FANG XX, WANG H, HAN D, *et al*. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(7): 2672-2680.

[41] ICHIKAWA Y, GHANEFAR M, BAYEVA M, *et al*. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation[J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 617-630.

[42] SRIPETCHWANDEE J, KENKNIGHT SB, SANIT J, *et al*. Blockade of mitochondrial calcium uniporter prevents cardiac mitochondrial dysfunction caused by iron overload[J]. Acta Physiol (Oxf), 2014, 210(2): 330-341.

[43] CHANG HC, WU RX, SHANG M, *et al*. Reduction in mitochondrial iron alleviates cardiac damage during injury[J]. EMBO Mol Med, 2016, 8(3): 247-267.

[44] ICHIKAWA Y, BAYEVA M, GHANEFAR M, *et al*. Disruption of ATP-binding cassette B8 in mice leads to cardiomyopathy through a decrease in mitochondrial iron export[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(11): 4152-4157.

[45] MINOTTI G, MENNA P, SALVATORELLI E, *et al*. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity[J]. Pharmacol Rev, 2004, 56(2): 185-229.

[46] TADOKORO T, IKEDA M, IDE T, *et al*. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity[J]. JCI Insight, 2020, 5(9): e132747.

[47] L´ECUYER T, SANJEEV S, THOMAS R, *et al*. DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291(3): H1273-H1280.

[48] GRANADOS-PRINCIPAL S, QUILES JL, RAMIREZ-TORTOSA CL, *et al*. New advances in molecular mechanisms and the prevention of adriamycin toxicity by antioxidant nutrients[J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(6): 1425-1438.

[49] GREEN PS, LEEUWENBURGH C. Mitochondrial dysfunction is an early indicator of doxorubicin-induced apoptosis[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1588(1): 94-101.

[50] LEE KS, LEE MG, KWON YS, *et al*. Arctigenin enhances the cytotoxic effect of doxorubicin in MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2997.

[51] HE H, WANG L, QIAO Y, *et al*. Doxorubicin induces endotheliotoxicity and mitochondrial dysfunction via ROS/eNOS/NO pathway[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1531.

[52] KHAFAGA AF, EL-SAYED YS. All-trans-retinoic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity: in vivo potential involvement of oxidative stress, inflammation, and apoptosis via caspase-3 and p53 down-expression[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2018, 391(1): 59-70.

[53] JEYASEELAN R, POIZAT C, WU HY, *et al*. Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Selective suppression of Reiske iron-sulfur protein, ADP/ATP translocase, and phosphofructokinase genes is associated with ATP depletion in rat cardiomyocytes[J]. J Biol Chem, 1997, 272(9): 5828-5832.

[54] HRELIA S, FIORENTINI D, MARALDI T, *et al*. Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1567(1-2): 150-156.

[55] NICOLAY K, DE KRUIJFF B. Effects of adriamycin on respiratory chain activities in mitochondria from rat liver, rat heart and bovine heart. Evidence for a preferential inhibition of complex III and IV[J]. Biochim Biophys Acta, 1987, 892(3): 320-330.

[56] REESE JB, SHIRHATTI V, SINGH Y, *et al*. Daunomycin inhibits the uptake of adenine, amino acids, and glucose into cardiac myocytes[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1987, 88(1): 105-112.

[57] TOKARSKA-SCHLATTNER M, ZAUGG M, ZUPPINGER C, *et al*. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: the critical role of cellular energetics[J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 41(3): 389-405.

[58] GUO RM, XU WM, LIN JC, *et al*. Activation of the p38 MAPK/NF-κ B pathway contributes to doxorubicin-induced inflammation and cytotoxicity in H9c2 cardiac cells[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(2): 603-608.

[59] NI C, MA P, WANG RR, *et al*. Doxorubicin-induced cardiotoxicity involves IFNγ -mediated metabolic reprogramming in cardiomyocytes[J]. J Pathol, 2019, 247(3): 320-332.

[60] YANG YY, ZHANG HM, LI XY, *et al*. Effects of PPARα / PGC-1α on the energy metabolism remodeling and apoptosis

in the doxorubicin induced mice cardiomyocytes in vitro[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12216-12224.

[61] ARUNACHALAM S, KIM SY, KIM MS, *et al*. Adriamycin inhibits adipogenesis through the modulation of PPARγ and restoration of adriamycin-mediated inhibition of adipogenesis by PPARγ over-expression[J]. Toxicol Mech Methods, 2012, 22(7): 540-546.

[62] ARUNACHALAM S, TIRUPATHI Pichiah PB, ACHIRAMAN S. Doxorubicin treatment inhibits PPARγ and may induce lipotoxicity by mimicking a type 2 diabetes-like condition in rodent models[J]. FEBS Lett, 2013, 587(2): 105-110.

[63] CHEN ZC, CHEN LJ, CHENG JT. Doxorubicin-induced cardiac toxicity is mediated by lowering of peroxisome proliferator-activated receptor δ expression in rats[J]. PPAR Res, 2013, 2013: 456042.

[64] YANG Y, ZHANG H, LI X, *et al*. Effects of PPARα / PGC-1α on the myocardial energy metabolism during heart failure in the doxorubicin induced dilated cardiomyopathy in mice[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(9): 2435-2442.

[65] ZHANG PP, CHEN ZW, LU DB, *et al*. Overexpression of COX5A protects H9c2 cells against doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 524(1): 43-49.

[66] ANTONUCCI S, DI Sante M, TONOLO F, *et al*. The determining role of mitochondrial reactive oxygen species generation and monoamine oxidase activity in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(7): 531-550.

（2020-10-06 收稿；2021-11-16 修回）

（上接第67页）

参 考 文 献

[1] ALALAF SK, JAWAD AK, JAWAD RK, *et al*. Bemiparin for thromboprophylaxis after benign gynecologic surgery: a randomized clinical trial[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(12): 2161-2167.

[2] 李晓强，张福先，王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南（第三版）[J]. 中国血管外科杂志（电子版），2017，9(4)：250-257.

[3] 杨颜仑，叶丽华. 妇科盆腔手术围手术期预防下肢深静脉血栓形成的护理[J]. 国际护理学研究，2020，2(4)：475-477.

[4] 徐倩倩，王一闵，金晔，等. 腹部-盆腔恶性肿瘤病人围术期深静脉血栓形成管理的最佳证据总结[J]. 护理研究，2020，34(22)：3977-3982.

[5] 黄兰娇，何剑波，曾爱屏. 晚期恶性肿瘤静脉血栓预防的研究进展[J]. 临床合理用药杂志，2020，13(27)：176-179.

[6] 林光耀，万小林，聂红，等. 防栓方预防妇科盆腔手术后下肢深静脉血栓形成的临床观察[J]. 西南医科大学学报，2020，43(5)：483-486.

[7] 苏莉莉，袁越，田敏，等. 静脉血栓栓塞症临床预防的研究进展[J]. 中国护理管理，2016，16(8)：1123-1126.

[8] 丁永艳，范植蓉，李高莲，等. 妇科围手术期静脉血栓栓塞症分层预防清单的应用评价[J]. 中国妇产科临床杂志，2020，21(4)：358-361.

[9] 郎景和，王辰，瞿红，等. 妇科手术后深静脉血栓形成及肺栓塞预防专家共识[J]. 中华妇产科杂志，2017，52(10)：649-653.

[10] 霍玉龙，朱砂. 阿司匹林、低相对分子质量肝素钠、利伐沙班预防膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成研究[J]. 血栓与止血学，2020，26(6)：1004-1005.

[11] 谷胜男，姜彤伟. 活血化瘀药治疗血栓性疾病的临床应用及实验研究进展[J]. 长春中医药大学学报，2019，35(2)：382-384，388.

[12] 童佩. 血府逐瘀汤加减方预防妇科术后下肢深静脉血栓的疗效研究[D]. 武汉：湖北中医药大学，2019.

[13] 黄彭，孟祥奇，吴晨熙，等. 中医药预防骨科大手术后深静脉血栓形成的研究进展[J]. 中国中医急症，2020，29(11)：2062-2065，2068.

[14] 黄琴. 通过正交设计筛选防栓方精简方的大鼠实验研究[D]. 泸州：西南医科大学，2019.

[15] 张诗意. 正交设计蛭龙活血通瘀胶囊拆方组分对动脉粥样硬化大鼠NF-κB通路及炎性因子影响[D]. 泸州：西南医科大学，2017.

[16] 于洋，王景，张海丽. 中医药治疗下肢深静脉血栓研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2019，21(2)：137-140.

[17] 徐怡，陈途，陈明. 丹参的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 海峡药学，2021，33(5)：45-48.

[18] 吴玲芳，王子墨，赫柯芊，等. 赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(18)：198-206.

[19] 贺晓霞，王永周，程霖. 中药防栓合剂对妇科恶性肿瘤术后下肢深静脉血栓的防治研究[J]. 中药药理与临床，2018，34(5)：128-131，184.

[20] 赵静，夏晓培. 当归的化学成分及药理作用研究现状[J]. 临床合理用药杂志，2020，13(6)：172-174.

[21] 张晓娟，张燕丽，左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息，2020，37(6)：128-133.

[22] 郑春松，叶蕨芝，付长龙，等. 应用计算机模拟技术比较川芎与当归的分子特征[J]. 中医正骨，2017，29(11)：20-25.

[23] 杜旌畅，谢晓芳，熊亮，等. 川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志，2016，41(23)：4328-4333.

[24] 赵永见，牛凯，唐德志，等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志，2015，42(4)：888-890.

[25] 刘宁，刘媛，潘蕾，等. 红花的研究进展[J]. 中国医药导刊，2017，19(5)：527-530.

[26] 罗懿钒，欧阳文，唐代凤，等. 牛膝中皂苷和甾酮类物质基础及药理活性研究进展[J]. 中国现代中药，2020，22(12)：2122-2136.

（2020-11-24 收稿，2021-10-02 修回）