胞凋亡有着紧密的联系,细胞凋亡参与了病毒感染、高血压、心肌病以及超氧化物作用等情况下出现的心肌纤维化过程。Hong 等[9]研究发现,扩张型心肌病导致的心肌细胞减少主要与心肌细胞以及心肌间质的凋亡有关。Cvb-D 可显著减轻 Iso 诱发的心肌缺血导致的心肌肌纤维排列紊乱,坏死细胞胞浆溶解等病理改变[10]。研究结果提示,Cvb-D 对 DOX 引起心肌纤维化的保护作用可能与抗细胞凋亡有关。

在 DOX 心肌病发生和发展的过程中,细胞凋亡发挥着至关重要的作用,而 Cvb-D 能够显著降低心肌细胞凋亡率[11]。体内细胞凋亡的过程受到一系列基因的严格调控,在凋亡信号介导的线粒体途径中,当细胞受到凋亡信号的刺激后,凋亡诱导因子从线粒体释放到胞浆,激活 Caspase 级联反应,从而诱导凋亡发生。其中,Caspase-3 被证实处于该级联反应的下游,是细胞凋亡过程中关键的蛋白酶。Bcl-2 家族蛋白是由抗凋亡蛋白(如 Bcl-2 等)和促凋亡蛋白(如 Bax 等)组成,作为凋亡调节蛋白能够调节 Caspase-3 活性。Bcl-2 和 Bax 可通过形成同源或异源二聚体,双向调节细胞凋亡,其具有促进和抑制细胞凋亡的双重作用[12]。Bcl-2/Bax 比值对于决定细胞是否进入凋亡状态具有重要意义。本研究表明,Cvb-D 具有拮抗 DOX 心脏毒性引起的心肌细胞凋亡的作用,我们的结果与 Kalyanaraman 等[13]的报道相一致,提示 Cvb-D 可能通过调控凋亡过程中关键因子 Caspase-3 的活性,对 DOX 心脏毒性引起的心肌细胞凋亡起到保护作用。此外,调节 Bcl-2 和 Bax 蛋白水平可能是 Cvb-D 抗 DOX 细胞凋亡的分子作用机制之一。关于 Cvb-D 抗 DOX 心脏毒性以及改善 DOX 诱导心肌细胞凋亡的机制还需要进一步的研究。

参考文献:

[1] Berthiaume J M, Wallace K B. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity[J]. Cell Biol Toxicol, 2007, 23(1): 15 – 25.

[2] Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, *et al*. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes *in vitro*[J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 37(4): 837 – 846.

[3] Arola O J, Saraste A, Pulkki K, *et al*. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis[J]. Cancer Res, 2000, 60(7): 1789 – 1792.

[4] Yu B, Fang T, Lu G H, *et al*. Beneficial effect of Cyclovirobuxine D on heart failure rats following myocardial infarction[J]. Fitoterapia, 2011, 82(6): 868 – 877.

[5] 陈爱芳, 崔志清. 黄杨宁的临床和实验研究近况[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(4): 767 – 769.

[6] 杨芳芳, 胡申江. 环维黄杨星 D 对大鼠心脏功能及血压的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2007, 21(4): 255 – 258.

[7] 周玖瑶, 孙毅东, 邓素坚, 等. 环维黄杨星 D 对心肌缺血大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(4): 285 – 288.

[8] Hu D, Liu X, Wang Y, *et al*. Cyclovirobuxine D ameliorates acute myocardial ischemia by K(ATP) channel opening, nitric oxide release and anti-thrombosis[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 569(1/2): 103 – 109.

[9] Hong B K, Kwon H M, Byun K H, *et al*. Apoptosis in dilated cardiomyopathy[J]. Korean J Intern Med, 2000, 15(1): 56 – 64.

[10] 裴天仙, 徐长庆, 于靖, 等. 槲皮素抗阿霉素诱导的培养心肌细胞的凋亡[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(4): 534 – 538.

[11] Zhao J, Wang Q, Xu J, *et al*. Cyclovirobuxine D inhibits the currents of HERG potassium channels stably expressed in HEK293 cells[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 660(2/3): 259 – 267.

[12] Konorev E V, Vanamala S, Kalyanaraman B. Differences in doxorubicin-induced apoptotic signaling in adult and immature cardiomyocytes[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 45(12): 1723 – 1728.

[13] Kalyanaraman B, Joseph J, Kalivendi S, *et al*. Doxorubicin-induced apoptosis: implications in cardiotoxicity [J]. Mol Cell Biochem, 2002, 234 – 235(1/2): 119 – 124.

(**收稿**:2012-12-19;**修回**:2013-03-05)

(编辑 张 维)

2013 重庆心血管临床科研设计与论文发表学术交流会通知

由《第三军医大学学报》、The American Journal of Medicine 联合主办的“2013 重庆心血管临床科研设计与论文发表学术交流会”将于 7 月 21 日 14:00 – 18:00 在第三军医大学第二教学馆学术厅召开。本次会议以“提高心血管专业人员临床科研和论文发表能力”为主题,邀请 The American Journal of Medicine 现任主编 Joseph S. Alpert 教授、北京阜外心血管病医院荆志诚教授及重庆市心血管内科知名专家、流行病学专家做专题演讲,促进心血管专业临床科研学术交流与成果展示。诚邀本刊审者、读者、作者参加!

联 系 人:龙 亮 **通信地址**:重庆市沙坪坝区第三军医大学学报编辑部

联系电话:(023)68752189-87 **邮政编码**:400038 **E-mail**:longliang81@163.com