

内质网应激在阿霉素心脏毒性中作用的研究进展

王鹏¹ 王鑫¹ 张瑶¹ 张经泽¹ 贺世豪¹ 李瑾²

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西 太原 030000)

【摘要】 阿霉素作为抗肿瘤药, 疗效确切, 应用广泛, 但其具有显著的心脏毒性。细胞受到各种刺激时, 内质网内错误折叠蛋白及未折叠蛋白蓄积, 产生内质网应激, 继而触发未折叠蛋白反应, 以恢复细胞内蛋白稳态, 但持续激活的未折叠蛋白反应会诱发细胞凋亡。目前认为持续激活的未折叠蛋白反应所致心肌细胞凋亡与阿霉素心脏毒性有关, 且许多化合物及药物可能通过抑制内质网应激发挥阿霉素心脏毒性保护作用。现对阿霉素心脏毒性中内质网应激及其所致凋亡以及可能以该途径为靶点保护的化合物及药物进行综述。

【关键词】 内质网应激; 未折叠蛋白反应; 阿霉素; 心脏毒性

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.04.012

Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Cardiotoxicity of Doxorubicin

WANG Peng¹, WANG Xin¹, ZHANG Yao¹, ZHANG Jingze¹, HE Shihao¹, LI Jin²

(1. The Second Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

【Abstract】 As an antitumor drug, doxorubicin is effective and widely used, but it has significant cardiotoxicity. When cells are subjected to various stimuli, intracellular misfolded or unfolded proteins accumulate, resulting in endoplasmic reticulum stress, which triggers unfolded protein responses to restore intracellular protein homeostasis, but persistently activated unfolded protein responses can induce apoptosis. It is currently believed that cardiomyocyte apoptosis caused by the continuously activated unfolded protein response is related to the cardiotoxicity of doxorubicin, and many compounds and drugs may play a protective effect on the cardiotoxicity of doxorubicin by inhibiting endoplasmic reticulum stress. This article reviews endoplasmic reticulum stress and apoptosis by endoplasmic reticulum stress in doxorubicin-induced cardiotoxicity, as well as protective compounds and drugs that may target this pathway.

【Key words】 Endoplasmic reticulum stress; Unfolded protein response; Doxorubicin; Cardiotoxicity

阿霉素 (doxorubicin, DOX) 作为一种广谱抗癌药物, 广泛用于治疗乳腺癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤等恶性肿瘤, 但其显著的心脏毒性限制了进一步应用。DOX 的心脏毒性机制尚未完全阐明, 涉及的机制包括氧化应激、线粒体损伤、铁死亡、炎症、细胞凋亡、纤维化以及自噬调节失衡等, 近年来发现内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 及其所介导的凋亡在 DOX 心脏毒性中发挥了不可忽略的作用, 现对 ERS 及通过以 ERS 为靶点的相关化合物及药物进行综述。

1 ERS

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 在蛋白质合成、折叠、修饰、运输以及调节细胞内钙水平等方面发挥重要的作用。当细胞受到各种刺激时, 如氧化应激、药物及毒物、缺血缺氧、病原体或病原体相关成分

如内毒素, 均可引起 ER 内错误折叠或未折叠蛋白的积累, 从而形成 ERS, 为恢复细胞内蛋白稳态, 细胞激活未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 通路, UPR 的激活不仅可影响蛋白质分泌途径的每个环节, 包括合成、易位、折叠、成熟、质控和运输, 还可影响通过自噬和 ER 相关蛋白质降解途径消除错误折叠蛋白质的速率^[1]。

2 UPR

UPR 主要由 3 种跨膜蛋白及其所介导的级联反应完成, 这 3 种跨膜蛋白分别是蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK)、肌醇依赖性激酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 和激活转录因子 (activating transcription factor, ATF) 6。正常生理情况下, ER 分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78

(glucose regulated protein 78, GRP78) (又称免疫球蛋白重链结合蛋白质) 分别与 PERK、IRE1 α 、ATF6 结合, 使其处于失活状态^[2], 而在 ERS 状态下, 未折叠蛋白积聚在 ER 中, GRP78 与上述 3 种跨膜蛋白解离, 从而触发级联效应, 并增加蛋白质折叠活动^[3]。

PERK 激活后可磷酸化真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic translation-initiation factor 2 α , eIF2 α), 降低 ER 中蛋白质翻译的总速率, 同时诱导 ATF4 的翻译, ATF4 作为一种应激诱导转录因子, 参与包括维持氧化还原稳态、氨基酸代谢、蛋白质合成、凋亡和自噬等基因的表达。其中, 激活生长停滞和 DNA 损伤诱导基因 34 (growth arrest and DNA damage-inducible gene 34, GADD34), 可编码蛋白磷酸酶 1c (protein phosphatase 1c, PP1c) 以对抗 eIF2 α 的磷酸化, 形成 PERK 通路的负反馈调节^[4], 另一个重要的靶基因是凋亡蛋白 C/EBP 同源蛋白基因 (CCAAT/enhancer binding protein homologous protein, CHOP), 它通过靶向调控促凋亡蛋白 BIM 和抗凋亡蛋白 Bcl-2^[5], 介导细胞凋亡, 当 PERK 信号通路持续激活, 会诱导细胞凋亡。

IRE1 α 具有核酸内切酶活性, 在 ERS 下, IRE1 α 可寡聚化并自磷酸化以诱导其核酸内切酶活性, 可将 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP-1) mRNA 中移除一个短序列, 并生成剪接型 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1 spliced, XBP-1s), XBP-1s 可调节参与蛋白质折叠的 ER 分子伴侣基因的转录, 提高蛋白质折叠效率^[6]。IRE1 α 还与细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase-1, ASK1) 结合, 导致 c-Jun 氨基端蛋白激酶 (c-Jun N-terminal protein kinase, JNK) 激活, 继而导致细胞凋亡^[7]。JNK 级联信号转导通路的作用是激活凋亡蛋白, 如 Bax、Bad、BIM 以及转录因子 p53, 并可抑制抗凋亡基因 Bcl-2 家族促进细胞凋亡^[8]。

ATF6 的活性形式是 ERS 元件的转录激活剂, 它从 ER 转移到高尔基膜, 被 1 位点蛋白酶和 2 位点蛋白酶切割, 释放出含有碱性亮氨酸拉链转录因子的片段 (ATF6p50), 该片段迁移到细胞核以诱导 GRP78、CHOP 和 XBP-1 等基因的转录^[9]。

3 ERS 在 DOX 心脏毒性中的作用

经 DOX 处理后, 心肌 ER 显著扩张^[10], 心肌细胞 ERS 蛋白如 IRE1 α 、PERK、ATF6 和 CHOP 及其下游产物水平均有升高^[11-12], 提示 DOX 可能导致 ERS。当 ERS 无法纠正时, 持续激活的 UPR 可进一步介导细胞凋亡。

3.1 IRE1 α /ASK1 通路介导的凋亡

促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated

protein kinase, MAPK) 级联包含三个等级的蛋白激酶: MAPK、促分裂原活化的蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK) 和促分裂原活化的蛋白激酶激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK)。MAPKKK 磷酸化激活 MAPKK, 后者激活 MAPK, 活化的 MAPK 可磷酸化多种底物及转录因子, MAPK 家族主要包括胞外信号调节激酶、JNK 和 p38MAPK。ASK1 是一种 MAPKK, 可通过 MAPK 级联系统激活 JNK 和 p38MAPK^[7]。JNK 激活后可通过磷酸化抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 以及促进促凋亡蛋白 Bax 和 Bad 向线粒体膜的易位, 同时还刺激 Bax 和 Bad 的表达, 以上过程均可导致线粒体通透性增加, 将细胞色素 C 释放到细胞质中, 进一步激活胱天蛋白酶 (caspase) 通路并开始凋亡过程^[13-14], JNK 还通过 Bcl-2 途径调节促凋亡蛋白 p53 的水平和活性^[15]。DOX 处理后的 H9c2 心肌细胞中, p38MAPK 的表达水平、磷酸化 p38MAPK/p38MAPK 的比值均有明显升高, 提示 p38MAPK 可能参与由 DOX 诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡过程^[16]。但也有研究发现, 在氧化应激背景下, 心肌细胞中 ASK1 选择性激活 p38MAPK 而非 JNK^[17], DOX 诱导的心脏毒性模型中该结论是否成立尚待研究。

3.2 CHOP 信号通路介导的凋亡

IRE1 α 和 ATF6 可直接激活 CHOP, 触发细胞凋亡, PERK 需经过 ATF4 途径间接激活 CHOP, CHOP 可调节许多抗凋亡和促凋亡基因的表达, 包括编码 Bcl-2 家族蛋白、GADD34 蛋白的基因, 同时还可通过与死亡受体通路结合并上调死亡受体 4 和死亡受体 5 的表达来诱导细胞凋亡^[5]。有研究^[18]显示在用 5 μ g DOX 处理 H9c2 细胞 0 ~ 24 h 后, GRP78 和 CHOP 凋亡蛋白的表达以时间依赖性方式显著增加, 提示 DOX 心脏毒性可能与 ERS 下 CHOP 介导的细胞凋亡有关。

4 有抑制 ERS 作用的保护心脏化合物

近些年, 许多新的化合物被证实存在心脏保护作用。白藜芦醇是一种多酚化合物, 有研究证实其有心脏保护作用, 能改善心血管危险因素 (高血压、糖尿病和血脂水平) 和内皮功能, 从而延缓动脉粥样硬化的进展, 改善血管功能^[19], 具有抗纤维化、改善心室重塑作用^[20-21]。DOX 诱导的 H9c2 心肌细胞模型中, DOX 处理前 3 h 预防性使用右丙亚胺、卡维地洛和白藜芦醇, 组间细胞存活率无明显增加, 然而, 当提前 24 h 预防性使用上述 3 种药物时, 白藜芦醇组细胞生存率较其他组明显升高^[22], 该研究除了提示白藜芦醇可能较右丙亚胺及卡维地洛更有效保护心肌之外, 亦提示给药时机可能是心脏保护药物的影响因素。另一项研

究显示 DOX 以时间依赖性的方式诱导 ERS 相关蛋白的过度表达, DOX 处理之前, 外源性给予白藜芦醇可降低 ERS 相关蛋白的过度表达, 使 H9c2 细胞免受 DOX 诱导的心肌细胞凋亡, 提示抑制 ERS 可能是白藜芦醇心脏保护作用机制之一^[18], 但该项研究并未对白藜芦醇给药时机进行研究, 不同给药时机是否影响 ERS 相关蛋白的表达尚待进一步研究。

消退素是一种内源性抗炎和促进炎症消退的脂介质。根据来源可进一步分为 D 类和 E 类^[23]。有研究^[12]显示, 消退素 D1 可改善 DOX 所致的小鼠心功能不全, 消退素 D1 可降低小鼠心肌中 GRP78、CHOP、caspase-12、p-PERK、p-eIF2 α 和 ATF6 α 的表达水平, 提示抑制 ERS 可能是消退素 D1 心脏保护作用机制之一。一项研究^[24]中显示, 消退素 D1 可减弱 ERS 诱导的 HepG2 细胞凋亡, 但并未降低 HepG2 细胞中 GRP78 的表达, 提示消退素 D1 可能作用于 ERS 下游发挥抗凋亡作用。这在 DOX 所致心脏毒性模型中尚需进一步研究。消退素 E1 与消退素 D1 同为消退素家族成员, 已有相关研究显示消退素 E1 在 DOX 心脏毒性中亦有保护作用, 消退素 E1 可改善 DOX 所致小鼠心功能不全, 降低小鼠血清中心肌损伤标志物肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶和脑利尿钠肽的水平。最近的一项研究^[25]显示, 消退素 E1 通过调节 Akt/mTOR 信号通路减轻氧化应激、自噬和凋亡来减弱 DOX 诱导的心脏毒性, 但 ERS 是否参与消退素 E1 DOX 心脏毒性保护作用尚待进一步研究。

白细胞介素 (interleukin, IL)-10 是一种细胞因子, 最近发现 IL-10 具有稳定斑块、改善心脏重构等心脏保护作用^[26]。最近一项研究^[11]显示 IL-10 能提高 DOX 处理后的心肌细胞存活率, 可降低 ER 分子伴侣 GRP78、UPR 相关蛋白的表达以及 XBP-1 mRNA 的水平, 提示抑制 ERS 可能是 IL-10 具有 DOX 心脏毒性保护作用的原因之一。另外, 一系列的研究发现卷柏总黄酮^[27]、人参皂苷 Rg1^[28]、咖啡酸苯乙酯^[29]等多种化合物均可能通过抑制 ERS 发挥 DOX 心脏毒性保护作用, 其具体机制有待进一步阐明。

5 有抑制 ERS 作用的 心脏保护药物

临床药物中, 他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、磷酸二酯酶-5 抑制剂等药物均可能通过不同机制发挥 DOX 心脏毒性保护作用^[30]。沙库巴曲缬沙坦是目前治疗射血分数降低性心力衰竭的新型药物。一项临床回顾性研究^[31]中发现, 沙库巴曲缬沙坦可改善癌症治疗相关心功能不全患者的超声心动图参数及临床症状。最近发现沙库巴曲缬沙坦可改善 DOX 处理小鼠心脏收缩功能及心肌细胞凋

亡, 下调凋亡相关蛋白 Bax 和 caspase-3, 以及 ERS 相关的蛋白 GRP78、PERK、IRE1 α 、ATF6、eIF2 α 、ATF4 和 CHOP 的表达水平^[32], 提示沙库巴曲缬沙坦的抗凋亡作用及心脏保护作用可能与调节 ERS 有关。此前有相关研究发现, 利尿钠肽可通过抑制 ERS 来保护正常组织细胞, 沙库巴曲可抑制利尿钠肽降解, 从而提高利尿钠肽水平。替米沙坦可抑制 ERS, 缬沙坦作为同类药物, 有无抑制 ERS 作用有待研究。此外, 该项研究中沙库巴曲缬沙坦未证实其抗凋亡作用与抑制 ERS 之间的因果关系, 该药心脏保护作用确切, 同时心功能不全是 DOX 心脏毒性的主要临床表现之一, 其 DOX 心脏毒性保护作用机制亟需进一步阐明。达格列净为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂, 可减少主要不良心血管事件 (包括心力衰竭住院) 和降低心血管死亡率, 体外试验可降低 GRP78、PERK、eIF2 α 、ATF4 和 CHOP 水平以及改善 DOX 所致心肌凋亡, 提示心脏保护作用可能与抑制 ERS 有关^[33]。比索洛尔和培哚普利是心血管内科常用抗心力衰竭药物, 具有一定心脏保护作用, 大鼠 DOX 心脏毒性模型中, 两种药均可降低 GRP78、CHOP、JNK 和 caspase-12 等 ERS 相关蛋白水平, 提示比索洛尔和培哚普利可抑制 ERS, 且两种药物联合效果更强^[34]。

研究表明, 一些中药及其制剂对 DOX 所致心脏毒性有一定保护作用, 最近发现, 黄芪注射液可抑制 DOX 损伤所诱导的心肌细胞 ERS, 该作用可能是抑制 CHOP 凋亡途径以及通过网腔钙结合蛋白介导的^[35-36]。富参颗粒可抑制 DOX 诱导的心力衰竭心肌细胞凋亡, CHOP 和 GRP78 蛋白表达水平明显降低, 表明富参颗粒可能通过抑制 ERS, 从而减少了心肌细胞凋亡, 最终达到治疗心力衰竭的目的^[37]。

6 小结

本文阐释了 DOX 心脏毒性中 ERS 相关机制, ERS 作为细胞内错误折叠蛋白及未折叠蛋白所触发的一种应激反应方式, 会触发 UPR 以纠正细胞内蛋白稳态失衡, 如未纠正则 UPR 会长期激活, 通过 IRE1 α /ASK1/CHOP 等信号通路介导凋亡, 从而损伤正常细胞及组织器官。

同时本文对具有心脏保护作用的化合物及临床药物中存在抑制 ERS 的药物进行综述。化合物相关实验多提示可抑制 ERS, 同时具有保护心脏作用, 需进一步明确二者因果关系。有些化合物在 DOX 心脏毒性及 ERS 中研究较少, 临床药物相关试验缺乏大规模临床试验, 但这仍为研究者提供了新的科研思路及诊疗方法。需进一步阐明 ERS 在 DOX 以及蒽环类药物心脏毒性中的作用, 探索可能以该机制为靶点的化合

物及药物的保护机制及作用,尤其探索相关保护药物及化合物在不同实验模型、预处理时间及给药剂量、不同 DOX 及蒽环类药物间其心脏保护作用的区别。

参考文献

- [1] Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8):421-438.
- [2] Guo Y, Guo R, Su Y, et al. The PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP pathway plays a role in regulating monocrotaline-induced endoplasmic reticulum stress in rat liver[J]. *Res Vet Sci*, 2020, 130:237-239.
- [3] Bagchi AK, Malik A, Akolkar G, et al. Study of ER stress and apoptotic proteins in the heart and tumor exposed to doxorubicin[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(7):119039.
- [4] Tsayler P, Harding HP, Ron D, et al. Selective inhibition of a regulatory subunit of protein phosphatase 1 restores proteostasis[J]. *Science*, 2011, 332(6025):91-94.
- [5] Hu H, Tian M, Ding C, et al. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection[J]. *Front Immunol*, 2019, 9:3083.
- [6] Kuang H, Yang P, Yang L, et al. Size dependent effect of ZnO nanoparticles on endoplasmic reticulum stress signaling pathway in murine liver[J]. *J Hazard Mater*, 2016, 317:119-126.
- [7] Nishida T, Hattori K, Watanabe K. The regulatory and signaling mechanisms of the ASK family[J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 66:2-22.
- [8] Yue J, López JM. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2346.
- [9] Karna KK, Shin YS, Choi BR, et al. The role of endoplasmic reticulum stress response in male reproductive physiology and pathology: a review[J]. *World J Mens Health*, 2020, 38(4):484-494.
- [10] Fu HY, Sanada S, Matsuzaki T, et al. Chemical endoplasmic reticulum chaperone alleviates doxorubicin-induced cardiac dysfunction[J]. *Circ Res*, 2016, 118(5):798-809.
- [11] Malik A, Bagchi AK, Jassal DS, et al. Interleukin-10 mitigates doxorubicin-induced endoplasmic reticulum stress as well as cardiomyopathy[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(4):890.
- [12] Wang M, Zhang J, Zhao M, et al. Resolvin D1 attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting inflammation, oxidative and endoplasmic reticulum stress[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:749899.
- [13] Dhanasekaran DN, Reddy EP. JNK-signaling: a multiplexing hub in programmed cell death[J]. *Genes Cancer*, 2017, 8(9-10):682-694.
- [14] Grynberg K, Ma FY, Nikolic-Paterson DJ. The JNK signaling pathway in renal fibrosis[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:829.
- [15] Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1):104-113.
- [16] Hang P, Zhao J, Sun L, et al. Brain-derived neurotrophic factor attenuates doxorubicin-induced cardiac dysfunction through activating Akt signalling in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(4):685-696.
- [17] Meijles DN, Cull JJ, Markou T, et al. Redox regulation of cardiac ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) controls p38-MAPK (mitogen-activated protein kinase) and orchestrates cardiac remodeling to hypertension[J]. *Hypertension*, 2020, 76(4):1208-1218.
- [18] Lou Y, Wang Z, Xu Y, et al. Resveratrol prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in H9c2 cells through the inhibition of endoplasmic reticulum stress and the activation of the Sirt1 pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(3):873-880.
- [19] Gal R, Deres L, Toth K, et al. The effect of resveratrol on the cardiovascular system from molecular mechanisms to clinical results[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):10152.
- [20] Zhang L, Chen J, Yan L, et al. Resveratrol ameliorates cardiac remodeling in a murine model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:646240.
- [21] Restini CBA, Garcia AFE, Natalin HM, et al. Resveratrol supplants captopril's protective effect on cardiac remodeling in a hypertension model elicited by renal artery stenosis[J]. *Yale J Biol Med*, 2022, 95(1):57-69.
- [22] Monahan DS, Flaherty E, Hameed A, et al. Resveratrol significantly improves cell survival in comparison to dexrazoxane and carvedilol in a h9c2 model of doxorubicin induced cardiotoxicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140:111702.
- [23] 李红艳, 宋洪强. 新型促炎消退介质——消退素的生物效应及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(11):2451-2454.
- [24] Jung TW, Hwang HJ, Hong HC, et al. Resolvin D1 reduces ER stress-induced apoptosis and triglyceride accumulation through JNK pathway in HepG2 cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 391(1-2):30-40.
- [25] Zhang J, Wang M, Ding W, et al. Resolvin E1 protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting oxidative stress, autophagy and apoptosis by targeting AKT/mTOR signaling[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180:114188.
- [26] Xu S, Zhang J, Liu J, et al. The role of interleukin-10 family members in cardiovascular diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94:107475.
- [27] Gao L, Yuan P, Wei Y, et al. Total flavonoids of *Selaginella tamariscina* (P. Beauv.) Spring ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress via activating MFN2/PERK[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100:154065.
- [28] Xu ZM, Li CB, Liu QL, et al. Ginsenoside Rg1 prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through the inhibition of autophagy and endoplasmic reticulum stress in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3658.
- [29] Zhang Y, Kong D, Han H, et al. Caffeic acid phenethyl ester protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity and increases chemotherapeutic efficacy by regulating the unfolded protein response[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 159:112770.
- [30] Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: an update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139:111708.
- [31] Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(2):763-767.
- [32] Kim BS, Park IH, Lee AH, et al. Sacubitril/valsartan reduces endoplasmic reticulum stress in a rat model of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Arch Toxicol*, 2022, 96(4):1065-1074.
- [33] Chang WT, Lin YW, Ho CH, et al. Dapagliflozin suppresses ER stress and protects doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients[J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(2):659-671.
- [34] 吴锦波, 叶小汉, 洗绍祥, 等. 比索洛尔联合培哚普利对阿霉素诱导的心力衰竭大鼠心肌内质网应激的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(11):1939-1944.
- [35] 贺智慧, 邵立群, 宣丽颖, 等. 黄芪注射液对阿霉素性心肌细胞凋亡、内质网应激与缝隙连接蛋白表达的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(2):159-163.
- [36] 马奎影, 万全, 王伊林, 等. 黄芪注射液对阿霉素诱导的心肌细胞凋亡、内质网应激与缝隙连接蛋白表达的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2016, 32(2):154-157.
- [37] 刘福, 李欣. 富参颗粒对阿霉素诱导心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及内质网应激相关蛋白表达的影响[J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(4):556-559.

收稿日期:2022-07-28