

卡格列净对阿霉素所致心肌细胞损伤的作用及机制研究

沈蜀钰 黄丹 赵淑红 马振国

(武汉大学人民医院心血管内科 代谢与相关慢病湖北省重点实验室,湖北 武汉 430060)

【摘要】目的 研究卡格列净(CANA)对阿霉素(DOX)诱导的心肌细胞损伤的影响及其作用机制。**方法** 使用 1 $\mu\text{mol/L}$ DOX 构建原代大鼠心肌细胞损伤模型,构建 CANA 浓度梯度(1、5、10、20 和 30 $\mu\text{mol/L}$)与 DOX 共刺激后,利用 CCK-8 法检测心肌细胞活力,结果显示当 CANA 浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 时细胞活力恢复最明显,后续实验 CANA 浓度均采用 10 $\mu\text{mol/L}$;将原代大鼠心肌细胞随机分为 4 组,分别是对照组、CANA 组、DOX 组、DOX+CANA 组;使用酶联免疫吸附试验检测乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和丙二醛含量,蛋白质印迹法检测 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白、裂解型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、蛋白激酶 B 和糖原合成酶激酶-3 β 的表达,TUNEL 染色验证细胞凋亡,实时荧光定量聚合酶链反应检测白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 转录水平。**结果** 和对照组比较,DOX 组心肌细胞活性显著降低,且心肌损伤标志物水平显著升高($P<0.05$);细胞凋亡增加,Bcl-2 相关 X 蛋白、裂解型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 以及丙二醛水平明显升高($P<0.05$),而 Bcl-2 水平、过氧化氢酶以及超氧化物歧化酶活性显著降低($P<0.05$);炎症反应增强,白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- α 转录水平显著上调($P<0.05$);蛋白激酶 B 和糖原合成酶激酶-3 β 表达被明显抑制($P<0.05$)。与 DOX 组比较,DOX+CANA 组心肌细胞活性明显增加,且心肌损伤标志物水平降低($P<0.05$);细胞凋亡减少,Bcl-2 相关 X 蛋白、裂解型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 以及丙二醛水平明显下降($P<0.05$),而 Bcl-2 水平、过氧化氢酶以及超氧化物歧化酶活性显著增加($P<0.05$);炎症反应减弱,白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- α 转录水平明显下调($P<0.05$);蛋白激酶 B 和糖原合成酶激酶-3 β 表达水平显著升高($P<0.05$)。**结论** CANA 可通过抑制氧化应激、减轻炎症反应、抑制细胞凋亡以及调控蛋白激酶 B 信号通路来减轻 DOX 诱导的心肌细胞损伤。

【关键词】 卡格列净;阿霉素;炎症;凋亡;氧化应激;蛋白激酶 B

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.03.017

Effects and Mechanisms of Canagliflozin on Doxorubicin-Induced Cardiomyocyte Injury

SHEN Zhuoyu, HUANG Dan, ZHAO Shuhong, MA Zhengguo

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Metabolic and Chronic Diseases, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of canagliflozin(CANA) on doxorubicin(DOX)-induced cardiomyocyte injury and its underlying mechanisms. **Methods** Primary neonatal rat cardiomyocyte injury model was established using 1 $\mu\text{mol/L}$ DOX. A gradient of CANA concentrations (1, 5, 10, 20, 30 $\mu\text{mol/L}$) was co-administered with DOX, and cell viability was assessed by the CCK-8 assay, the results indicated that cell viability was most prominently restored at a CANA concentration of 10 $\mu\text{mol/L}$, and henceforth, a concentration of 10 $\mu\text{mol/L}$ was employed for CANA in all subsequent experiments. Primary neonatal rat cardiomyocytes were randomly divided into four groups: negative control, CANA, DOX, and DOX + CANA. Enzyme linked immunosorbent assay was employed to measure lactate dehydrogenase, creatine kinase isoenzyme, superoxide dismutase, catalase, and malondialdehyde levels. Western blotting was used to detect the expression of B-cell lymphoma-2(Bcl-2), Bcl-2-associated X, cleaved caspase-3, protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 β . TUNEL staining was used to confirm apoptosis, and real-time quantitative polymerase chain reaction was used to quantify the transcription levels of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α . **Results** Compared with the negative control group, the DOX group showed significantly reduced cell viability and elevated levels of myocardial injury markers ($P<0.05$). Increased apoptosis, along with heightened levels of Bcl-2-associated X, cleaved caspase-3, and malondialdehyde was observed, while Bcl-2 levels, catalase activity, and superoxide dismutase activity were notably reduced ($P<0.05$). Enhanced inflammatory response was evidenced by significantly upregulated transcription of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α ($P<0.05$), accompanied by suppressed protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 β expression ($P<0.05$). In contrast, the DOX+CANA group demonstrated increased cell viability, reduced myocardial injury marker

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(81700254);湖北省青年拔尖人才项目

通信作者:马振国, E-mail: zhengma@whu.edu.cn

levels, decreased apoptosis, lowered Bcl-2-associated X, cleaved caspase-3, and malondialdehyde levels, and elevated Bcl-2 levels, catalase activity, and superoxide dismutase activity compared to the DOX group ($P < 0.05$). The inflammatory response was attenuated, with transcription levels of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α significantly downregulated. The expression levels of protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 β are significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** CANA alleviates DOX-induced cardiomyocyte damage through inhibiting oxidative stress, mitigating inflammation, suppressing apoptosis, and modulating the protein kinase B signaling pathway.

【**Keywords**】 Canagliflozin; Doxorubicin; Inflammation; Apoptosis; Oxidative stress; Protein kinase B

阿霉素 (doxorubicin, DOX) 属于第二代蒽环类化疗药物, 广泛应用于包括淋巴瘤、白血病在内的血液系统肿瘤, 以及前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、软组织肉瘤、肺癌等多种实体瘤的临床治疗中, 是多种恶性肿瘤治疗的基石^[1-2]。然而, 在临床实践过程中, DOX 的应用伴随着诸多不良反应事件, 尤其是其引起的心脏毒性作用, 表现为心律失常及心力衰竭等严重心脏并发症, 这些不良反应极大地限制了 DOX 的临床应用范围^[3]。DOX 诱导的心肌毒性与多种病理过程相关, 如炎症反应、钙超载、氧化应激以及心肌细胞自噬和凋亡等, 这些因素之间互相影响和作用, 共同诱导心脏毒性^[4-5]。虽然 DOX 的心脏毒性已引起广泛重视并进行了大量研究, 但目前仍缺乏有效的药物来预防其所导致的心肌损伤。因此, 寻找新的药物以有效减轻 DOX 引起的心脏毒性具有重要的临床意义。

卡格列净 (canagliflozin, CANA) 是一种作用于钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 的抑制剂, 被广泛应用于降糖治疗。近年来, 众多研究与临床试验显示, SGLT2 抑制剂除了具有良好的降血糖效果外, 对心血管系统也发挥有益作用, 包括降低心血管事件风险、改善心脏功能和减少心力衰竭患者住院率等^[6-7]。据报道^[8], CANA 能协同增强 DOX 的抗肿瘤作用, 然而关于 CANA 能否以及如何减轻 DOX 所致心肌细胞损伤的研究尚不明确。因此本研究旨在探讨 CANA 对 DOX 诱导的心肌损伤的影响及其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

CANA 购自 Med Chemexpress 公司; DOX 购自 Sigma 公司; CCK-8 和 TUNEL 试剂盒购自上海碧云天生物科技公司; 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶 (creatine kinase isoenzymes, CK-MB)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6 以及肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 的分子引物购自上海生工生物工程公司; B 淋巴细胞瘤 (B-cell

lymphocytoma, Bcl)-2 基因、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 抗体购自 Abmart 公司; 裂解型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cleaved caspase-3, c-caspase-3)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 购自 Proteintech 公司; 磷酸化蛋白激酶 B (phosph-protein kinase B, p-AKT)、总蛋白激酶 B (total-protein kinase B, t-AKT)、磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (phosph-glycogen synthase kinase-3 β , p-GSK3 β) 以及总糖原合成酶激酶-3 β (total-glycogen synthase kinase-3 β , t-GSK3 β) 均购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

1.2 细胞培养

将出生 1~3 d 的大鼠乳鼠进行消毒后, 迅速取出心脏组织, 用培养液清洗并剪切成小块。随后, 弃去培养液, 使用胰酶消化 30 min。消化完成后, 收集消化液并加入 DMEM 培养基终止消化。通过离心分离细胞, 弃掉上清液后, 再次加入 DMEM 培养基, 并使用滤网过滤以去除未消化完全的组织碎片。过滤后的细胞悬浮液转移至 37 °C、5% 二氧化碳的培养箱中培养。1.5 h 后, 将细胞重悬并进行梯度离心, 根据实验需要对细胞进行传代和铺板。

1.3 CCK-8 法检测原代大鼠心肌细胞活性

接种 100 μ L 的细胞悬液在 96 孔板中, 培养 24 h 后, 对各组细胞进行相应处理, 24 h 后加入 CCK-8 溶液 10 μ L/孔, 孵育 2 h 后, 用酶标仪测定在 450 nm 处的光密度 (optical density, OD)。通过以下公式计算细胞的增殖活性: 细胞活性 = [(实验孔 OD 值 - 空白孔 OD 值) / (对照孔 OD 值 - 空白孔 OD 值)] \times 100%。

1.4 实验分组

将原代大鼠心肌细胞分为 4 组: 对照组 (NC 组, 不加药处理)、DOX 组 (用 1 μ mol/L DOX^[9-11] 处理 24 h)、CANA 组 (用 10 μ mol/L CANA 预处理细胞 24 h)、DOX+CANA 组 (用 10 μ mol/L CANA 预处理细胞 24 h, 后再加用 1 μ mol/L DOX 处理 24 h)。

1.5 实时荧光定量聚合酶链反应检测

弃掉培养基, 向 6 孔板中加入 Trizol 试剂裂解细胞提取总 RNA, 利用 NanoDrop2000 分光光度仪测定 RNA 的浓度和纯度; 使用逆转录试剂盒将提取的 RNA 转化

为互补 DNA; 配制聚合酶链反应体系, 将互补 DNA、无核酸酶水、正向+反向引物以及 SYBR Green Maste (2x) 按比例混合均匀, 通过聚合酶链反应技术, 检测炎症因子表达水平。IL-1 β 引物序列为 F: ACTGGGCATCAA GGGCTA R: GGTAGAAGATGAAGCGGGTC; IL-6 引物序列为 F: AGTTGCCTTCTTGGGACTGA R: TCCACGATTTC CCAGAGAAC; TNF- α 引物序列为 F: GGAGGGAGAAC AGCAACTCC R: TCTGCCAGTTCCACA TCTCG; GAPDH 引物序列为 F: ACTCCACTCACGGCAAATTC R: TCT CCATGGTGGTGAAGACA。

1.6 蛋白质印迹法实验

细胞弃掉培养基, 加入放射免疫沉淀法裂解缓冲液裂解, 提取蛋白。提取的蛋白样品经聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 用甲醇激活聚偏二氟乙烯膜, 随后将分离的蛋白转移到膜上, 在室温下用牛奶封闭 1 h, 将膜上的牛奶清洗干净后, 加入一抗, 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育过夜, 可置于摇床上, 使得一抗与蛋白结合更加充分。次日更换为二抗继续孵育 1 h。通过增强化学发光检测盒进行化学发光反应后, 利用化学发光成像系统扫描分析。所得的蛋白条带图像采用 Image J 软件进行分析处理, 其中 GAPDH 作为内参照蛋白, 用以标准化目的蛋白的表达量。

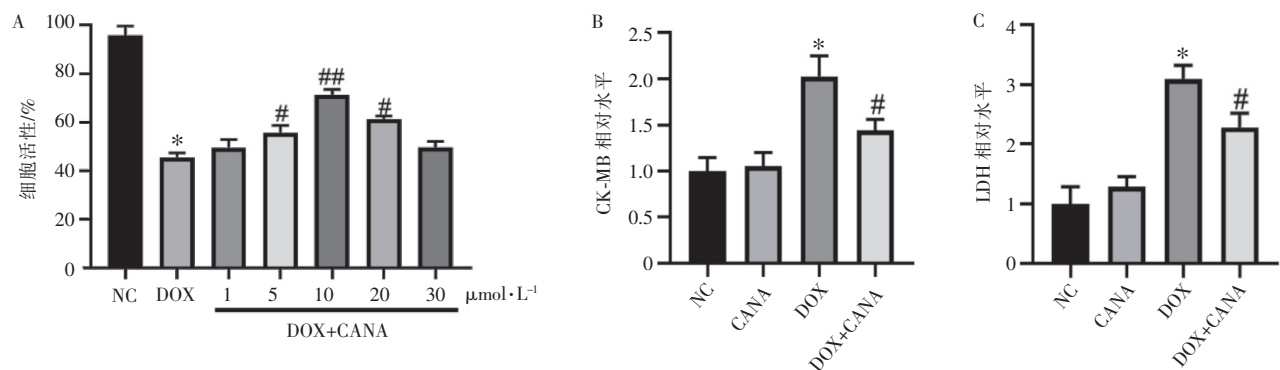
1.7 统计学方法

采用 Graphpad 8.0 软件, 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 多组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CANA 对 DOX 诱导的原代大鼠心肌细胞损伤的影响

基于文献及课题组既往实验结果, 选择 1 $\mu\text{mol/L}$ DOX 作为诱导原代大鼠心肌细胞毒性的造模浓度^[9-11]。先分别用 0、1、5、10、20 和 30 $\mu\text{mol/L}$ CANA 预处理细胞 24 h, 后与 1 $\mu\text{mol/L}$ DOX 共处理 24 h, 结果发现, 1 $\mu\text{mol/L}$ 和 30 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞活力与 DOX 组无统计学差异, 而 5、10 和 20 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞活性高于 DOX 组 ($P < 0.05$), 其中 10 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞活性最高。因此, 在后续实验中, 选择 10 $\mu\text{mol/L}$ CANA 处理原代大鼠心肌细胞 (图 1A)。酶联免疫吸附试验结果显示, 与 NC 组相比, 经 DOX 处理的细胞, 其上清液中 LDH 与 CK-MB 水平显著升高 ($P < 0.05$); 预先用 CANA 处理细胞, 24 h 后细胞再接受 DOX 刺激, 其 LDH 和 CK-MB 水平较仅接受 DOX 处理组明显下降 ($P < 0.05$) (图 1B 和 C)。结果表明, CANA 能明显减轻 DOX 诱导的原代大鼠心肌细胞损伤。



注: A 为不同浓度的 CANA 对 DOX 诱导的原代大鼠心肌细胞损伤的影响; B 为 4 组原代大鼠心肌细胞 CK-MB 的表达情况; C 为 4 组原代大鼠心肌细胞 LDH 的表达情况。* 表示与 NC 组相比 $P < 0.05$, # 表示与 DOX 组相比 $P < 0.05$, ## 表示与 DOX 组相比 $P < 0.001$, $n = 6$ 。

图 1 CANA 对 DOX 诱导的原代大鼠心肌细胞损伤的影响

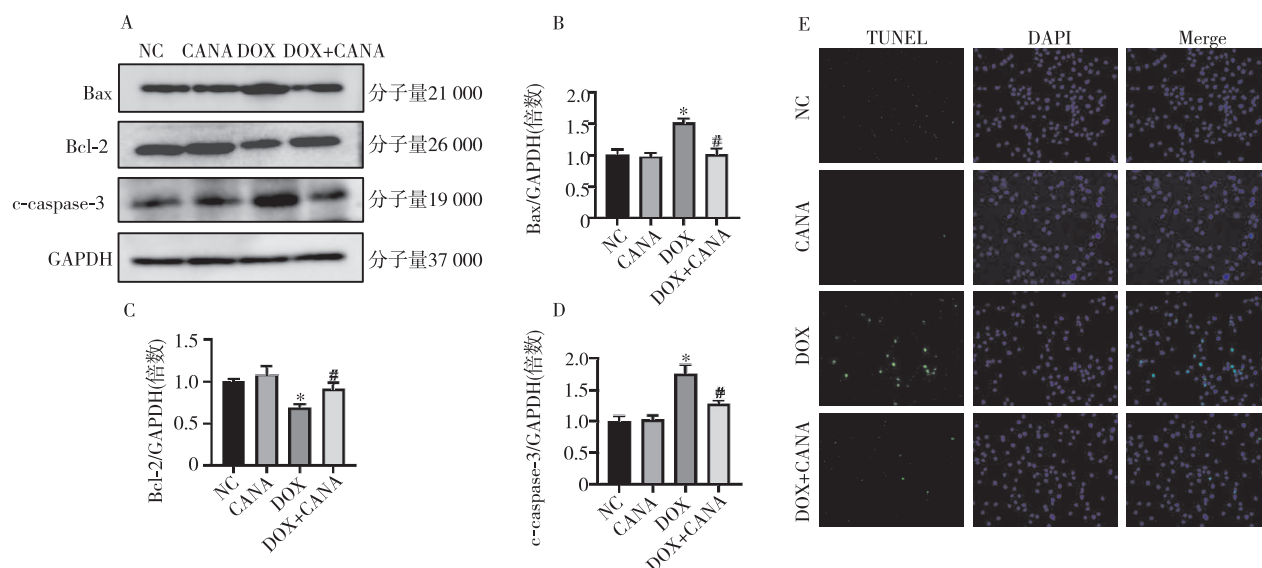
2.2 CANA 对 DOX 诱导的心肌细胞凋亡的影响

蛋白质印迹法实验分析表明, 与 NC 组相比, DOX 组原代大鼠心肌细胞的 Bax 和 c-caspase-3 的蛋白表达显著增加 ($P < 0.05$), 而 Bcl-2 蛋白表达明显下降 ($P < 0.05$)。与 DOX 组相比, DOX+CANA 组的 Bax 和 c-caspase-3 蛋白水平明显下降 ($P < 0.05$), 而 Bcl-2 蛋白水平明显升高 ($P < 0.05$) (图 2A~D)。TUNEL 染色结果显示, 与 NC 组相比, CANA 组细胞凋亡无明显差异, 而 DOX 组细胞凋亡水平增高; 与 DOX 组比较, DOX+CANA 组细胞凋亡明显降低 (图 2E)。这些结

果表明, CANA 能明显减轻 DOX 诱导的原代大鼠心肌细胞凋亡。

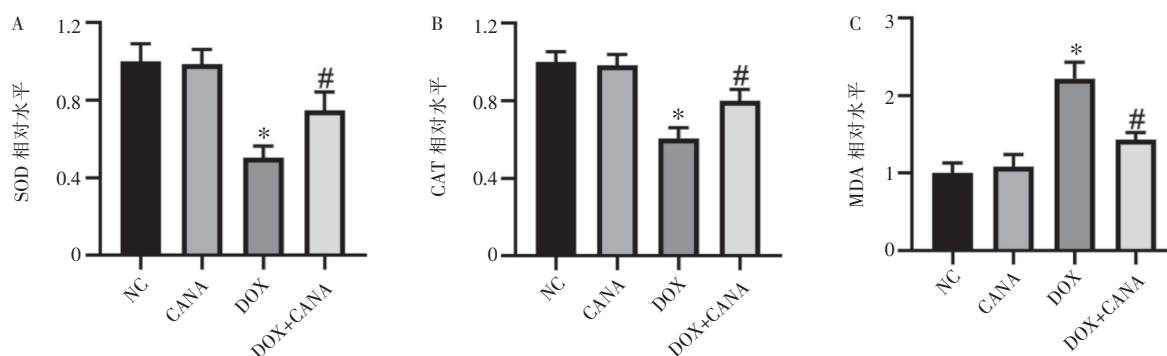
2.3 CANA 对 DOX 诱导的心肌细胞氧化应激的影响

与 NC 组相比, DOX 组显著降低了原代大鼠心肌细胞中 SOD 和 CAT 的活性 ($P < 0.05$), 同时显著增高了 MDA 表达水平 ($P < 0.05$)。然而与 DOX 组相比较, DOX+CANA 组原代大鼠心肌细胞 SOD 和 CAT 活性明显增加 ($P < 0.05$), 且 MDA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$) (图 3)。



注:A为4组原代大鼠心肌细胞 Bax、Bcl-2 和 c-caspase-3 蛋白的 Western blotting 检测结果;B为4组原代大鼠心肌细胞 Bax 相对蛋白表达水平;C为4组原代大鼠心肌细胞 Bcl-2 相对蛋白表达水平;D为4组原代大鼠心肌细胞 c-caspase-3 相对蛋白表达水平;E为4组原代大鼠心肌细胞 TUNEL 染色($\times 100$)。*表示与 NC 组相比 $P < 0.05$, #表示与 DOX 组相比 $P < 0.05$, $n = 6$ 。DAPI,用于细胞核染色,显示为蓝色荧光;Merge,将 DAPI 染色的细胞核与 TUNEL 染色结果合并显示。

图2 CANA 对 DOX 诱导的原代大鼠心肌细胞凋亡的影响



注:A为4组原代大鼠心肌细胞 SOD 活性变化;B为4组原代大鼠心肌细胞 CAT 活性变化;C为4组原代大鼠心肌细胞 MDA 表达水平情况。*表示与 NC 组相比 $P < 0.05$, #表示与 DOX 组相比 $P < 0.05$, $n = 6$ 。

图3 CANA 对 DOX 诱导的原代大鼠心肌细胞氧化应激的影响

2.4 CANA 对 DOX 诱导的心肌细胞炎症反应的影响

实时荧光定量聚合酶链反应结果显示,相比于 NC 组,DOX 组显著上调了 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 的信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 相对表达量 ($P < 0.05$)。相反的,当使用 CANA 预处理后,DOX 所诱导的上述炎症因子 mRNA 表达的增加被明显抑制 ($P < 0.05$) (图 4)。结果提示, CANA 能抑制 DOX 引起的原代大鼠心肌细胞炎症反应。

2.5 CANA 对 DOX 诱导的心肌细胞损伤的 AKT/GSK3 β 信号通路的影响

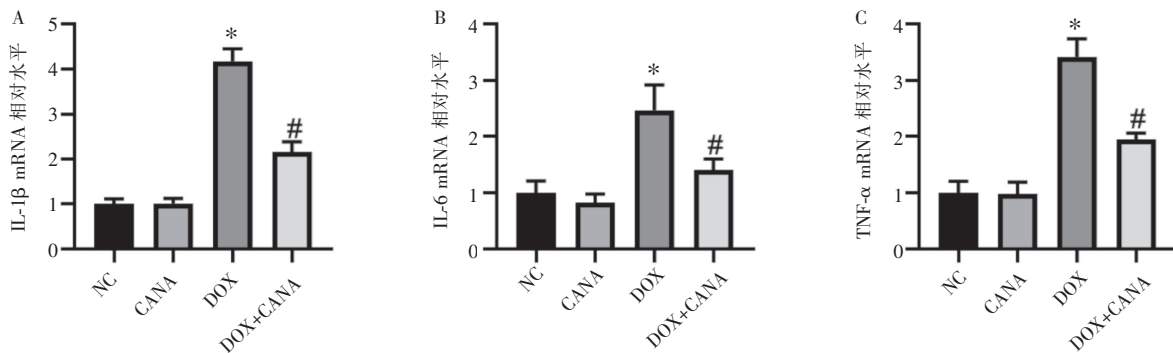
蛋白质印迹法实验结果显示,DOX 组原代大鼠心肌细胞中 p-AKT 及 p-GSK3 β 的水平显著低于 NC 组 ($P < 0.05$);与 DOX 组相比,DOX+CANA 组中原代大鼠心肌细胞 p-AKT 及 p-GSK3 β 水平则显著增高 ($P <$

0.05) (图 5)。这说明, CANA 可能是通过 AKT/GSK3 β 信号通路发挥对 DOX 所致心肌损伤的保护作用。

3 讨论

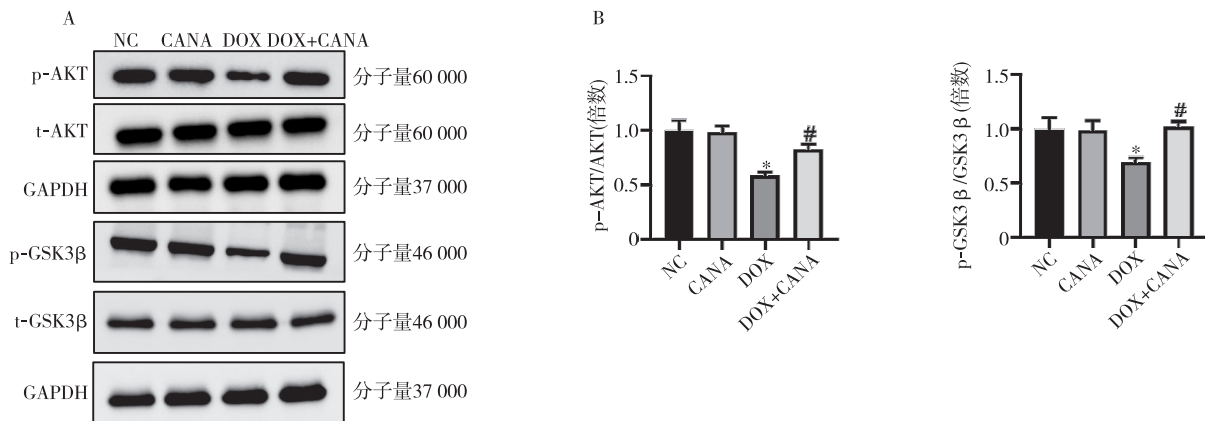
DOX 的广泛应用显著提高包括白血病和乳腺癌在内的多种肿瘤患者的生存率。然而,随着其临床应用范围的拓展,相关的不良反应日益显著,尤其是其具有高度致死性的心脏毒性作用,严重限制了 DOX 在临床上的应用范围^[12-13]。DOX 诱发的心脏毒性问题一直是医学研究领域的重点关注对象,如何有效预防并减轻这一毒副作用成了运用 DOX 治疗肿瘤时亟待解决的关键问题,然而,目前在临床实践中,针对 DOX 心脏毒性的有效抑制药物仍未出现。本研究发现, CANA 的干预能减轻 DOX 诱导的心肌细胞损伤,表现为减轻氧化应激反应、抑制炎症活动及减少心肌细胞

凋亡。此外,研究观察到 CANA 能调节 AKT 信号传导途径。这些结果提示,CANA 可能是防治 DOX 诱导的心脏毒性的潜在药物。



注:A 为 4 组原代大鼠心肌细胞 IL-1 β mRNA 相对表达量;B 为 4 组原代大鼠心肌细胞 IL-6 mRNA 相对表达量;C 为 4 组原代大鼠心肌细胞 TNF- α mRNA 相对表达量。* 表示与 NC 组相比 $P<0.05$,# 表示与 DOX 组相比 $P<0.05$, $n=6$ 。

图 4 CANA 对 DOX 诱导的原代大鼠心肌细胞炎症反应的影响



注:A 为 4 组原代大鼠心肌细胞 p-AKT、t-AKT、p-GSK3 β 及 t-GSK3 β 蛋白的 Western blotting 检测;B 为 4 组原代大鼠心肌细胞 p-AKT 和 p-GSK3 β 相对蛋白水平。* 表示与 NC 组相比 $P<0.05$,# 表示与 DOX 组相比 $P<0.05$, $n=6$ 。

图 5 CANA 对 DOX 诱导的原代大鼠心肌细胞损伤的信号通路影响

DOX 诱发心脏毒性的机制涉及多种途径,包括氧化应激^[14]、炎症反应^[12]及细胞凋亡^[15]等。DOX 能通过促进自由基的生成,导致过量的活性氧产生。SOD 和 CAT 作为关键的内源性抗氧化酶,扮演着清除自由基、降低活性氧水平的作用,而 MDA 作为脂质过氧化的标志产物,其过度累积标志着氧化损伤加剧,且还可诱导细胞毒性作用^[16]。当体内氧化与抗氧化系统平衡失调则会导致活性氧在体内过量蓄积,进而引发心肌细胞损伤。本研究结果发现 CANA 能明显抑制由 DOX 诱导的 SOD 和 CAT 活性下降,以及 MDA 含量的增加。

DOX 不仅促进大量活性氧的生成与蓄积,直接损伤心肌细胞,还触发了炎症反应信号通路,促进炎症介质如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等细胞因子的表达^[17],这些炎症因子的释放促进了心肌组织中炎症细胞的浸润,而浸润的炎症细胞又进一步释放促炎物质并生成活性氧,形成恶性循环,加剧心肌损伤^[18]。在 DOX

+CANA 组中,预先给予 CANA 能显著抑制 DOX 引起的 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平的升高,明显减轻了心肌细胞的炎症反应。

DOX 可通过调节细胞基因表达和蛋白质功能,影响细胞凋亡调控机制,它抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,同时增高促凋亡蛋白 Bax 的水平,这一平衡的破坏倾向于细胞凋亡途径。且 Bax 表达的增加促进了下游效应分子——半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)的显著活化,c-caspase-3 通过催化关键蛋白的裂解,导致细胞结构破坏与功能丧失,加速心肌细胞凋亡,从而加剧 DOX 的心脏毒性效应^[17,19]。本研究结果显示,CANA 能有效地干预这一过程,通过抑制 Bax 与 c-caspase-3 的表达并上调 Bcl-2 水平,发挥对抗 DOX 心脏毒性的保护作用。

AKT 信号通路在抗炎、抗氧化及抑制细胞凋亡方面发挥着重要作用。AKT 在激活后(即 p-AKT)能与多种因子相互作用,包括抗凋亡蛋白 Bcl-2,共同作用

可抑制细胞凋亡过程,还可通过增强 SOD 等抗氧化酶活性,抑制氧化应激,同时还能调控减少炎症介质的释放,减轻炎症反应^[19-21]。有趣的是,有学者^[22]报道 CANA 有通过调节 AKT 信号通路来干预心肌的炎症反应、氧化应激及凋亡过程的潜能。本研究观察到,经 CANA 处理后,原本由 DOX 抑制的 AKT 信号通路活性被显著增强,这提示 CANA 可能通过激活 AKT 途径发挥其心脏保护作用。

综上所述,CANA 能通过抑制心肌细胞的氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,并调控 AKT 信号通路来减轻 DOX 诱导的心肌细胞损伤。本研究为 DOX 诱导的心脏毒性的预防与治疗提供了新的药物候选靶点。尽管研究通过体外实验揭示了 CANA 可能通过激活 AKT/GSK3 β 信号通路来减轻 DOX 诱导的心肌损伤,但这一基于体外模型的结论存在一定的局限性。体外实验为机制的研究提供了初步理论基础,然而,为了更全面地评估卡格列净对 DOX 诱导心肌损伤的作用效果及其安全性,后续将开展体内动物模型实验来进行更深入的探索,深入探讨卡格列净通过 AKT 信号途径减轻心肌损伤的具体分子机制,以期深入探讨卡格列净通过 AKT 信号途径减轻心肌损伤的具体分子机制。虽然目前的结果需进一步验证,但这些发现为后续的动物研究奠定了理论基础。

参 考 文 献

- [1] Ghignatti PVDC, Nogueira IJ, Lehnen AM, et al. Cardioprotective effects of exercise training on doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis of preclinical studies[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6330.
- [2] Wu J, Feng A, Liu C, et al. Genistein alleviates doxorubicin-induced cardiomyocyte autophagy and apoptosis via ERK/STAT3/c-Myc signaling pathway in rat model[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(8): 3921-3934.
- [3] Zhu W, Lian N, Wang J, et al. Liguzinediol potentiates the metabolic remodeling by activating the AMPK/SIRT3 pathway and represses Caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis to ameliorate cardiotoxicity [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 85.
- [4] Ge X, Zhang T, Yu X, et al. LIM-nebulette reinforces podocyte structural integrity by linking actin and vimentin filaments[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(10): 2372-2391.
- [5] Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4): 255-272.
- [6] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [7] Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(3): 568-574.
- [8] Zhong J, Sun P, Xu N, et al. Canagliflozin inhibits P-gp function and early autophagy and improves the sensitivity to the antitumor effect of doxorubicin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113856.
- [9] Liu D, Ma Z, Di S, et al. AMPK/PGC1 α activation by melatonin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity via alleviating mitochondrial oxidative damage and apoptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 129: 59-72.
- [10] Zhang X, Hu C, Zhang N, et al. Matrine attenuates pathological cardiac fibrosis via RPS5/p38 in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(4): 573-584.
- [11] Hu C, Zhang X, Zhang N, et al. Osteocrin attenuates inflammation, oxidative stress, apoptosis, and cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(3): e124.
- [12] Vitale R, Marzocco S, Popolo A. Role of oxidative stress and inflammation in doxorubicin-induced cardiotoxicity: a brief account [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7477.
- [13] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [14] Kong CY, Guo Z, Song P, et al. Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 760-770.
- [15] Christidi E, Brunham LR. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 339.
- [16] Liu P, Li J, Liu M, et al. Hesperetin modulates the Sirt1/Nrf2 signaling pathway in counteracting myocardial ischemia through suppression of oxidative stress, inflammation, and apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111552.
- [17] Zhang X, Huang C, Hou Y, et al. Research progress on the role and mechanism of Sirtuin family in doxorubicin cardiotoxicity [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155673.
- [18] Elmorsy EA, Saber S, Hamad RS, et al. Mechanistic insights into carvedilol's potential protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2024, 200: 106849.
- [19] Kitakata H, Endo J, Ikura H, et al. Therapeutic targets for DOX-induced cardiomyopathy: role of apoptosis vs. ferroptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1414.
- [20] Zhang X, Hu C, Kong CY, et al. FNDC5 alleviates oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating AKT [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 540-555.
- [21] Li F, Zhan Z, Qian J, et al. Naringin attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury via PI3K/Akt pathway-mediated inhibition of apoptosis, oxidative stress and autophagy [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 811.
- [22] Lee CT, Lin KD, Hsieh CF, et al. SGLT2 inhibitor canagliflozin alleviates high glucose-induced inflammatory toxicity in BV-2 microglia [J]. *Biomedicines*, 2023, 12(1): 36.

收稿日期: 2024-07-27