

· 基础研究 ·

鲁斯可皂苷元通过抑制 p38MAPK 途径及心肌细胞焦亡改善小鼠阿霉素心肌病

刘长召, 吕瑾*

(恩施土家族苗族自治州中心医院内科心血管病中心, 湖北 恩施 445000)

【摘要】 目的 观察和探索鲁斯可皂苷元(Rus)对小鼠阿霉素(DOX)心肌病的影响及可能机制,旨在为临床上 DOX 心脏毒性的预防和治疗提供参考依据。**方法** 通过单次腹腔注射 DOX (15 mg/kg) 的方式构建急性 DOX 心肌病小鼠模型,采用随机数表法将 32 只雄性 C57BL/6 小鼠(8~10 周)随机分为空白对照组(Sham 组)、Rus 组、DOX 组、DOX+Rus 组(每组 8 只)。DOX 组及 DOX+Rus 组小鼠接受 DOX (15mg/kg)腹腔注射,Rus 组及 DOX+Rus 组小鼠则在第一天起给予 Rus 10 mg/(kg·d)灌胃,持续 7 d。7 d 后,行超声心动图检测各组小鼠心脏功能,包括射血分数(EF)、短轴缩短率(FS)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)及心率。经实时荧光定量 PCR 检测心肌组织细胞焦亡标志物胱天蛋白酶 1 (Caspase 1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18 (IL-18)的 mRNA 表达情况。采用蛋白质印迹法检测心肌组织中凋亡相关蛋白、NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NLRP3)炎症小体相关蛋白及 p38 丝裂原激活的蛋白激酶(p38 MAPK)相关蛋白的表达情况。采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。多组间比较采用方差分析。**结果** 与 Sham 组相比,DOX 组小鼠 EF 及 FS 水平显著降低(均 $P<0.05$),LVEDD 和 LVESD 均增大(均 $P<0.05$),Bax/Bcl-2 比值明显升高($P<0.05$),NLRP3 及含有 Caspase 募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白(ASC)的表达均明显升高(均 $P<0.05$),细胞焦亡标志物 Caspase 1、IL-1 β 和 IL-18 的 mRNA 表达水平均明显升高(均 $P<0.05$),p38 蛋白磷酸化(P-p38)水平明显增加($P<0.05$);与 DOX 组相比,DOX+Rus 组小鼠心功能明显改善($P<0.05$),心肌细胞凋亡水平明显降低($P<0.05$),NLRP3 表达水平明显降低($P<0.05$),ASC 蛋白表达水平差异无统计学意义($P>0.05$),P-p38 明显被抑制($P<0.05$)。**结论** Rus 可改善 DOX 心肌病小鼠心功能,可能通过抑制 NLRP3 炎症小体及 p38MAPK 途径发挥上述作用。

【关键词】 心肌病;小鼠;阿霉素;鲁斯可皂苷元;心脏毒性

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.03.045

Ruscogenin improves doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice by inhibiting p38MAPK pathway and pyrolysis

LIU Chang-Zhao, LYU Jin*

(Center of Cardiology, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei Province, China)

【Abstract】 Objective To observe and explore the effect of ruscogenin (Rus) on doxorubicin (DOX)-induced cardiomyopathy in mice and its probable mechanism with a view of providing clinical proof for the prevention and treatment of DOX-induced cardiotoxicity. **Methods** A single intraperitoneal injection of DOX (15 mg/kg) was performed to construct a mouse model of acute DOX-induced cardiotoxicity. Using random number table, 32 male C57BL/6 mice (8–10 weeks) were divided into Sham group, Rus group, DOX group, DOX+Rus group ($n=8$ /group). The DOX group and the DOX+Rus group were given DOX (15 mg/kg) injection, and from the day of DOX injection, the Rus group and the DOX+Rus group were given additional Rus 10 mg/(kg·d) for 7 consecutive days. At day 7, echocardiography was performed to evaluate the cardiac function, including ejection fraction (EF), fraction shortening (FS), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), left ventricular end-systolic dimension (LVESD), and heart rate. qRT-PCR was done to detect the expression levels of pyrolysis markers Caspase 1, interleukin-1 β (IL-1 β), and IL-18. Western blotting was performed to detect the expression of apoptosis-related protein, NO-like-binding domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammatory body-related protein and p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) related protein in cardiac tissue. SPSS statistics 22.0 was used for statistical analysis. One-way ANOVA was performed for data comparison. **Results** Compared with the Sham group, the DOX group had significantly lower EF and FS level but significantly higher LVEDD and LVESD, Bax/Bcl-2 ratio, NLRP3 and ASC expression, mRNA expression of Caspase 1, IL-1 β and IL-18, and phosphorylation level of P-p38 ($P<0.05$ for all). Compared with the DOX group,

收稿日期:2020-06-28 ; 接受日期: 2020-11-20

通信作者: 吕瑾, E-mail: 16453352@qq.com

the DOX+Rus group had significantly better cardiac function, decreased myocyte pyrolysis ($P<0.05$), decreased expression level of NLRP3 and P-p38 ($P<0.05$ for both), and no significant difference in ASC expression level ($P>0.05$). **Conclusion** Ruscogenin can improve the cardiac function of mice with DOX-induced cardiomyopathy by inhibiting the NLRP3 inflammasome and p38MAPK pathway.

【Key words】 cardiomyopathy; mice; doxorubicin; ruscogenin; cardiotoxicity

Corresponding author: LYU Jin, E-mail: 16453352@qq.com

蒽环类化合物阿霉素 (doxorubicin, DOX) 是目前临床上常用的抗肿瘤化疗药物之一,被广泛应用于急性白血病、恶性淋巴瘤及实体瘤的临床治疗中。但 DOX 在用药后会出现一些不良反应,特别是剂量依赖的心脏毒性限制了其长期使用。由 DOX 诱发的心脏毒性通常可导致不可逆的心肌损伤,进而使患者发生充血性心力衰竭,甚至死亡^[1,2]。DOX 心肌病的发病机制复杂,涉及多种信号通路的异常改变及多种形式的心肌细胞死亡。如在 DOX 心肌病的发生过程中, p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 信号通路被异常激活,进而诱发心肌细胞凋亡^[3]。DOX 也可通过激活红系衍生的核因子 2 相关因子,介导血红素降解增多和心肌细胞线粒体铁过载,最终诱发心肌细胞铁死亡^[4]。此外,最新的研究表明, NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 [NO-like-binding domain (NOD)-like receptor protein 3, NLRP3] 炎症小体激活介导的心肌细胞焦亡也是诱发小鼠 DOX 心肌病的重要机制之一^[5]。因此,靶向抑制上述过程对减轻 DOX 心肌损伤具有重要意义。鲁斯可皂昔元 (ruscogenin, Rus) 是从植物麦冬中提取的一种重要的甾体皂昔元,具有多重药理作用。如 Rus 可通过阻断 Toll 样受体 4 激活,进而抑制脂多糖诱导的肺内皮细胞凋亡^[6]。Rus 还可通过抑制 NLRP3 炎症小体激活和 p38MAPK 通路来减轻脑缺血诱导的血脑屏障功能障碍^[7,8]。但 Rus 是否可通过抑制 NLRP3 炎症小体激活和 p38MAPK 途径发挥抗 DOX 心肌损伤作用目前尚未见文献报道。本研究通过构建急性 DOX 心肌损伤的小鼠模型,观察并探究了 Rus 对小鼠心功能、心肌细胞凋亡的影响及潜在机制,旨在为今后 DOX 心肌疾病的预防及治疗提供实验支持。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

一抗:Bax(货号:ab32503,1:5 000)、Bcl-2(货号:ab182858,1:1 000)、NLRP3(货号:ab263899,1:1 000)、含有 caspase 募集结构域的凋亡相关斑点蛋白 (apoptotic speck protein containing a caspase recruitant domain, ASC, 货号:ab155970,1:1000)、p38 蛋白磷酸化 (phosphorylated-p38, P-p38, 货号:

ab178867,1:1 000)、总 p38 (total-p38 货号:ab170099,1:5 000) 及 GAPDH (货号:ab181602,1:5 000) 均购自美国 Abcam 公司;二抗:羊抗兔 IgG (批号:926-32211) 购于美国 LICOR 公司;ruscogenin (目录号:HY-N0496) 购自于上海 Med Chem Express 公司,纯度>98%。

1.2 实验动物及脓毒症心肌损伤模型的建立

本实验中所使用的实验动物为雄性 C57BL/6 小鼠(8~10 周),体质量 250~300 g,购自湖北省预防医学科学院动物中心。本实验所有操作获实验动物护理和使用委员会批准。根据随机数表法将 32 只小鼠随机分为空白对照组 (Sham 组)、Rus 组、DOX 组、DOX+Rus 组,每组 8 只。DOX 组和 DOX+Rus 组小鼠接受单次腹腔注射 DOX (15 mg/kg) 的方式构建急性 DOX 心脏毒性模型。Rus 及 DOX+Rus 组小鼠于 DOX 注射当天开始,每天下午 15:00 给予 10 mg/kg 的 Rus 灌胃处理,持续 7 d。

1.3 多普勒超声评价小鼠心功能

4 组小鼠通过吸入浓度为 1.5% 的异氟烷进行麻醉,使用剃毛器小心剃去小鼠胸前区毛发,并将小鼠放置于恒温加热板。随后采用 MyLab 30CV 多普勒超声诊断仪器检测 4 组小鼠的心功能指标。在靠近乳头肌水平的胸骨旁长轴和胸骨旁短轴上以 2D 模式成像后,记录 1 个 2D 引导的穿过左心室前壁和后壁 M 型超声,随后收集并计算心脏的形态学参数,包括心率 (heart rate, HR)、射血分数 (ejection fraction, EF)、短轴缩短率 (fraction shortening, FS)、左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESD)。上述参数最终取 4 个连续心动周期的平均值。

1.4 实时荧光定量 PCR 检测

首先,提取 4 组小鼠左心室组织样本中总 RNA,具体步骤如下:在低温环境下,每个样本取 20~30 mg 心肌组织剪碎并研磨,提取总 RNA。利用紫外分光光度计检测所获 RNA 的浓度及纯度。其次,进行 Avian Myeloblastosis Virus (AMV) 逆转录,具体步骤如下:取 0.65 ml EP 管,加入 4.5 μ l DEPC 水,1.0 μ l 引物及 1.0 μ l 模板 RNA。离心并沸水浴后加入 0.5 μ l DNTP,2.0 μ l 5 $\times$ Buffer 及 1.0 μ l AMV 逆转录酶,离

心后进行逆转录获取 cDNA。最后,对各样本进行实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测。将上述步骤中获取的 cDNA 加 60.0μl DEPC 水稀释后,配置如下反应体系:正向引物及反向引物各 0.5μl;DEPC 水,8.0μl;SyBr Green 10.0μl。最终以 GAPDH 作为内参基因进行校正。qRT-PCR 引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列
Table 1 Primers used in qRT-PCR

Gene	Primer sequence(5'→3')	size(bp)
Caspase 1	F: ACTGATGCTAGTCGTGATGC	182
	R: CGATGCTGATATGTTTACGTA	
IL-1β	F: TGCCACCTTTTGACAGTGATG	231
	R: TGATGTGCTGCTGCCGAGATT	
IL-18	F: CTGTGCTGTAGCTGATGATCCA	207
	R: CCCGTAGTCCTAGCTGATGTCGTA	
GAPDH	F: CCCTTAAGAGGGATGCTGCC	121
	R: TACGGCCAAATCCGTTCA	

IL-1β: interleukin-1β; IL-18: interleukin-18; F: forward; R: reverse.

1.5 血清乳酸脱氢酶水平检测

实验结束后,取 4 组小鼠眼眶血 1 ml,4℃条件下以 3 500 转/min 离心 5 min,分离血浆,取上层血清,采用血清乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)试剂盒,按试剂盒说明书操作,应用双抗体夹心法测定血清中 LDH 水平。

1.6 蛋白质印迹法检测

将 4 组小鼠心室肌组织在裂解缓冲液中充分研磨后进行超声裂解。充分裂解后,离心吸取上清,依次分装至预先准备好的 EP 管,采用二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)法测量总蛋白浓度,并定容至各样本等浓度。分装后放入-80℃冰箱保存备用。将 4 组总蛋白进行 SDS-PAGE 电泳,采用 12%分离胶,5%浓缩胶,待电泳结束后,将凝胶中的蛋白转入醋酸纤维素膜中,分别用抗 Bax、Bcl-2、NLRP3、ASC、T-p38 和 P-p38 的一抗孵育过夜(4℃),随后于二抗(羊抗兔 IgG)稀释液中避光孵育,置于摇床上 50 min,利用 Odyssey 扫膜仪对蛋白条带扫描并进行定量分析。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较用 One-way ANOVA 分析,组间两两比较采用 LSD 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Rus 对 DOX 所致心功能不全的保护作用

4 组小鼠心率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Sham 组及 Rus 组心功能各项指标 EF、FS、LVEDD 和 LVESD 比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);与 Sham 组相比,DOX 组小鼠 EF 和 FS 明显降低,LVEDD 和 LVESD 明显升高(均 $P<0.05$);但经 Rus 处理后,DOX 小鼠的 EF 和 FS 明显升高,而 LVEDD 和 LVESD 则明显降低(均 $P<0.05$,表 2)。

2.2 Rus 抑制 DOX 所致的心肌损伤

与 Sham 组小鼠相比,DOX 组小鼠血清中 LDH 的含量明显增高($P<0.05$),但 Rus 干预可明显抑制 DOX 小鼠血清中 LDH 的水平($P<0.05$,图 1)。

2.3 Rus 抑制 DOX 所致的心肌细胞凋亡

与 Sham 组相比,DOX 组小鼠心肌组织中促凋亡蛋白 Bax 与抑凋亡蛋白 Bcl-2 的比值明显增高($P<0.05$);相反,经 Rus 干预后,DOX 心肌病小鼠心肌组织 Bax 和 Bcl-2 比值明显降低($P<0.05$,图 2A、B)。

2.4 Rus 通过抑制 NLRP3 炎症小体激活改善小鼠 DOX 心肌病

DOX 可使小鼠心肌组织中 NLRP3 和 ASC 的表达水平明显增加(均 $P<0.05$,图 3A~C),Rus 干预可明显降低 NLRP3 的表达水平($P<0.05$),但不影响 ASC 的表达水平($P>0.05$,图 3A~C)。qRT-PCR 结果显示,DOX 注射后,小鼠心肌组织中细胞焦亡标志物 Caspase 1、IL-1β 和 IL-18 的 mRNA 表达水平明显增加(均 $P<0.05$),Rus 干预可明显抑制上述基因的 mRNA 表达(均 $P<0.05$,图 4A~C)。

表 2 4 组小鼠心功能指标比较
Table 2 Comparison of cardiac function among four groups (n=8, $\bar{x}\pm s$)

Group	HR(beats/min)	EF(%)	FS(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)
Sham	511. 23±8. 69	78. 22±6. 19	45. 21±3. 57	3. 72±0. 32	2. 52±0. 18
Rus	506. 03±7. 27	77. 62±6. 82	46. 02±3. 62	3. 69±0. 41	2. 68±0. 26
DOX	508. 82±9. 66	30. 26±9. 61 [*]	21. 04±2. 99 [*]	4. 66±0. 29 [*]	3. 29±0. 19 [*]
DOX+Rus	513. 29±4. 09	61. 24±6. 93 [#]	37. 22±3. 64 [#]	3. 91±0. 36 [#]	2. 88±0. 53 [#]

HR: heart rate; EF: ejection fraction; FS: fraction shortening; LVEDD: left ventricular end-diastolic dimension. LVESD: left ventricular end-systolic dimension; DOX: doxorubicin; Rus:ruscogenin. Compared with sham group, ^{*} $P<0.05$; compared with DOX group, [#] $P<0.05$.

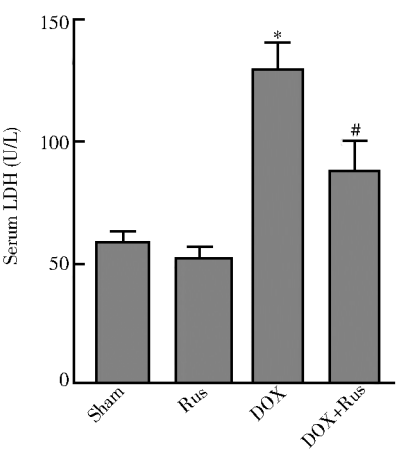


图 1 4 组小鼠血清中 LDH 的释放

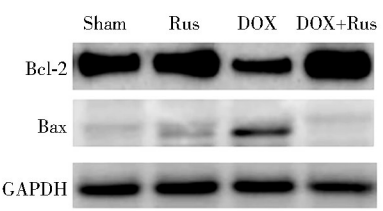
Figure 1 Release of LDH in serum in four groups
LDH; lactic dehydrogenase; Rus; ruscogenin; DOX; doxorubicin;
Compared with sham group, * $P<0.05$; compared with DOX group, # $P<0.05$.

2.5 Rus 可通过抑制 p38MAPK 途径发挥心脏保护作用

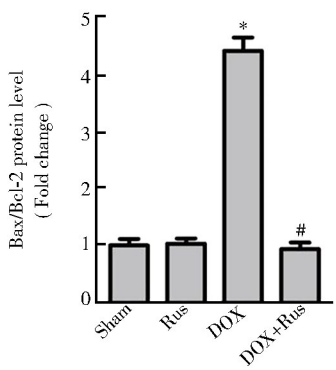
Rus 可明显抑制 DOX 所致的小鼠心肌细胞 P-p38 磷酸化水平增加($P<0.05$,图 5A、B)。

3 讨论

本研究首先观察了 Rus 对 DOX 心肌病的保护作用,并进一步阐明了 Rus 抗 DOX 所致心脏毒性的潜在机制。DOX 心肌病最常见的心功能不全表现为 EF 和 FS 下降,同时心脏结构也会出现一定程度的改变,表现为 LVEDD 和 LVESD 水平升高^[9]。本研究结果显示,Rus 可明显逆转 DOX 诱导的心脏结构改变和功能异常。*Bax* 和 *Bcl-2* 共同隶属于 *Bcl-2* 基因家族。*Bcl-2* 是细胞凋亡抑制基因,*Bax* 不仅具有间接拮抗 *Bcl-2* 的抑凋亡作用,还可直接促进细胞凋亡^[10]。DOX 在进入心肌细胞后,可造成线粒



A

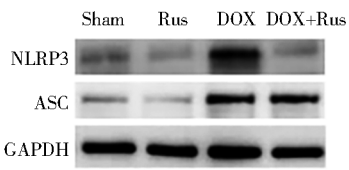


B

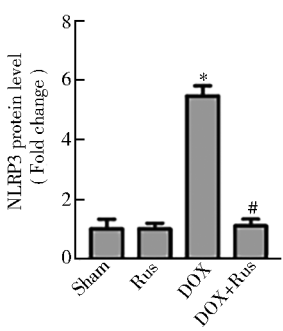
图 2 4 组小鼠心肌细胞凋亡状况

Figure 2 Levels of apoptosis-related proteins in four groups
A; Western blotting; B; statistical analysis.

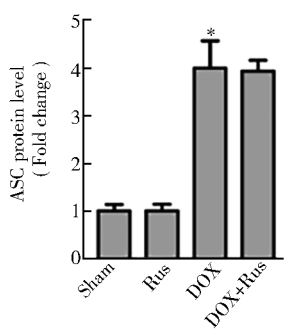
Rus; ruscogenin; DOX; doxorubicin; TUNEL; terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling.
Compared with sham group, * $P<0.05$; compared with DOX group, # $P<0.05$.



A



B



C

图 3 4 组小鼠心肌组织中 NLRP3 和 ASC 的表达

Figure 3 Expression of NLRP3 and ASC in four groups

Rus; ruscogenin; DOX; doxorubicin; NLRP3; NO-like binding domain-like receptor protein 3; ASC; apoptotic speck protein containing a caspase recruitment domain. Compared with sham group, * $P<0.05$; compared with DOX group, # $P<0.05$.

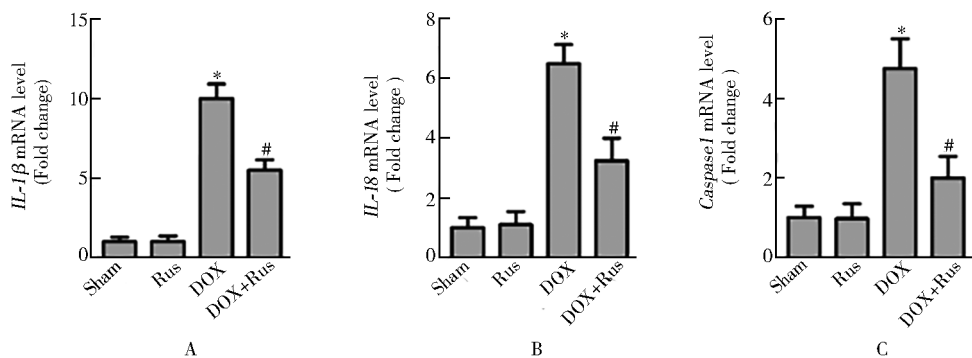


图4 4组小鼠心肌组织中IL-1 β ,IL-18 and caspase 1的基因表达

Figure 4 Levels of inflammasome-related proteins in four groups

Rus:ruscogenin; DOX: doxorubicin; IL-1 β : interleukin-1 β ; IL-18: interleukin-18. Compared with sham group, * $P<0.05$; compared with DOX group, # $P<0.05$.

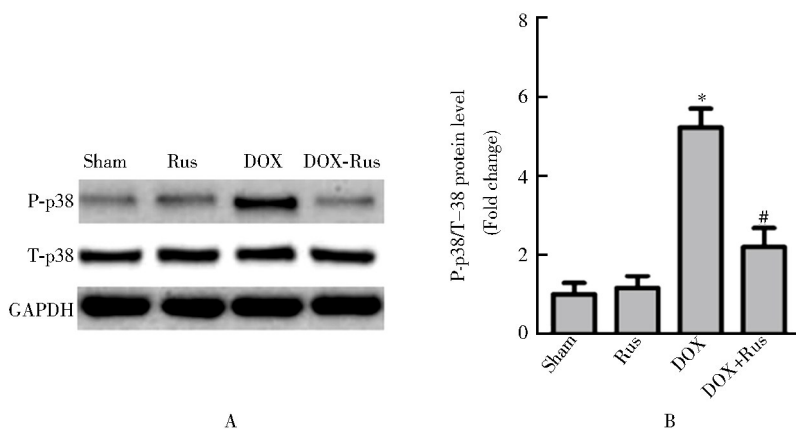


图5 4组小鼠心肌组织p38MAPK信号通路的激活状况

Figure 5 Activation of p38MAPK signaling pathway in four groups

p38-MAPK: p38 mitogen-activated protein kinase; Rus: ruscogenin; DOX: doxorubicin; P-p38: phosphorylated-p38; T-p38: total-p38. Compared with sham group, * $P<0.05$; compared with DOX group, # $P<0.05$.

体结构异常和功能障碍,导致大量促凋亡介质释放到胞浆中,启动凋亡级联反应,最终诱发细胞凋亡^[11]。本研究中,Rus干预后DOX心肌病小鼠心室组织中Bax蛋白表达水平明显降低,而Bcl-2蛋白水平则明显升高,表明Rus可抑制DOX诱导的心肌细胞凋亡。

NLRP3在天然免疫调控中发挥重要的作用。完整的NLRP3炎症小体主要包括NLRP3,Caspase 1和ASC 3个成员^[12]。DOX在进入心肌细胞后,可通过激活NLRP3炎症小体,招募并活化下游的Caspase 1,Caspase 1切割并激活IL-1 β 和IL-18,进而切割并活化Gasdermin蛋白,使之转位到膜上,形成孔洞,导致细胞肿胀破裂,发生细胞焦亡^[5,12]。Caspase 1作为在哺乳动物中发现的第一种半胱天冬酶,可促进细胞焦亡的发生^[13]。本研究中,发生DOX心肌病小鼠心肌细胞凋亡和焦亡水平均明显升高,但经Rus干预后,NLRP3的蛋白表达水平明显被抑

制,心肌细胞焦亡随之被抑制。由此推测,抑制NLRP3蛋白表达可能是Rus抗心肌细胞凋亡和焦亡的主要机制之一。

p38MAPK信号通路对细胞各种应激反应的发生具有重要意义,也与各种心肌损伤的发生发展密切相关。抑制p38MAPK途径的激活是防治DOX心肌病的重要策略之一^[14]。本研究发现,Rus干预可明显降低DOX心肌病小鼠心肌组织中p38蛋白的磷酸化,从而阻断p38MAPK途径。由此推测,Rus抗DOX心肌病的另一种机制可能与p38MAPK途径的抑制有关。

本研究首次证实了Rus可减轻小鼠DOX心脏毒性。Rus可能通过同时抑制NLRP3小体激活和p38MAPK通路的激活,进而抑制小鼠心肌细胞凋亡,最终改善小鼠心脏功能。但仍需要进一步实验研究探讨Rus精确的分子靶点。

【参考文献】

[1] Tian ZC, Wang JQ, Ge H. Apatinib ameliorates doxorubicin-induced migration and cancer stemness of osteosarcoma cells by inhibiting Sox2 *via* STAT3 signalling[J]. J Orthop Translat, 2019, 22;132–141. DOI: 10.1016/j.jot. 2019. 07. 003.

[2] Cristóbal I, Rubio J, Santos A, *et al.* Therapeutic implications of the PP2A/MET signalling axis in doxorubicin-induced cardiotoxicity and antitumour properties[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(16);3850–3851. DOI: 10.1111/bph. 15130.

[3] Zhang YT, Ahmad KA, Khan FU, *et al.* Chitosan oligosaccharides prevent doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac apoptosis through activating p38 and JNK MAPK mediated Nrf2/ARE pathway[J]. Chem Biol Interact, 2019, 305; 54–65. DOI: 10.1016/j.cbi. 2019. 03. 027.

[4] Fang XX, Wang H, Han D, *et al.* Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(7);2672–2680. DOI: 10.1073/pnas. 1821022116.

[5] Sun ZZ, Lu WQ, Lin N, *et al.* Dihydromyricetin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting NLRP3 inflammasome through activation of SIRT1[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 175; 113888. DOI: 10.1016/j.bep. 2020. 113888.

[6] Wu YH, Wang YW, Gong SS, *et al.* Ruscogenin alleviates LPS-induced pulmonary endothelial cell apoptosis by suppressing TLR4 signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125; 109868. DOI: 10.1016/j.biopha. 2020. 109868.

[7] Li YY, Liu YT, Yan X, *et al.* Pharmacological effects and mechanisms of Chinese medicines modulating NLRP3 inflammasomes in

ischemic cardio/cerebral vascular disease[J]. Am J Chin Med, 2018, 46(8);1727–1741. DOI: 10.1142/S0192415X18500878.

[8] Cao GS, Jiang N, Hu Y, *et al.* Ruscogenin attenuates cerebral ischemia-induced blood-brain barrier dysfunction by suppressing TXNIP/NLRP3 inflammasome activation and the MAPK pathway[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(9);1418. DOI: 10.3390/ijms17091418.

[9] Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2016, 10;17–24. DOI: 10.1016/j.ijcha. 2015. 11. 004.

[10] Aghaei M, KhanAhmad H, Aghaei S, *et al.* The role of Bax in the apoptosis of leishmania-infected macrophages[J]. Microb Pathog, 2020, 139;103892. DOI: 10.1016/j.micpath. 2019. 103892.

[11] Ma WJ, Wei SS, Zhang BK, *et al.* Molecular mechanisms of cardiomyocyte death in drug-induced cardiotoxicity[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8;434. DOI: 10.3389/fcell. 2020. 00434.

[12] Baragetti A, Catapano AL, Magni P. Multifactorial activation of NLRP3 inflammasome; relevance for a precision approach to atherosclerotic cardiovascular risk and disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21;96(1);58–66. DOI: 10.1016/j.kint. 2019. 01. 014.

[13] Jang AR, Kang MJ, Shin J, *et al.* Unveiling the crucial role of type IV secretion system and motility of in IL-1 β production *via* NLRP3 inflammasome activation in neutrophils[J]. Front Immunol, 2020, 11;1121. DOI: 10.3389/fimmu. 2020. 01121.

[14] Ruan Y, Dong CL, Patel J, *et al.* SIRT1 suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating the oxidative stress and p38MAPK pathways[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(3); 1116–1124. DOI: 10.1159/000373937.

(编辑: 苏凯燕)

生长刺激表达基因 2 蛋白因子在新型冠状病毒肺炎患者心血管事件诊断及预后判断中的作用和应用前景

张宪伟¹, 陈韵岱^{2*}

(¹ 联合参谋部警卫局卫生保健处, 北京 100017; ² 解放军总医院第一医学中心心血管内科, 北京 100853)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎疫情自武汉爆发以来, 已在全国范围出现流行趋势。对危重症患者临床救治过程中发现, 患有心血管疾病、糖尿病等基础疾病的老年患者死亡风险更高。同时发现多数危重症患者出现心肌损伤、心功能衰竭等心血管功能受损情况, 临床迫切需要能够尽早识别心肌损伤的指标和方法, 这对提高新型冠状病毒肺炎危重症患者的救治成功率至关重要。生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)是一种血浆蛋白, 是白介素-33 的配体, 作为新型心力衰竭及心肌损伤标志物, 依据其独特信号传导通路和病理生理机制, 有望与脑利钠肽等指标联合应用, 对新型冠状病毒肺炎患者心力衰竭及心肌损伤诊疗及预后提供参考依据。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 生长刺激表达基因 2 蛋白; 心肌损伤; 急性心力衰竭; 标志物