

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research当归红芪超滤物对放射性心脏病大鼠的影响
Effects of Radix Angelica Sinensis and Radix Hedysari
ultrafiltration on radiation heart disease in rats高翔^{1,2}, 卢国赐¹, 任春贞¹,
吕欣芳¹, 陈其林¹, 吴雪¹,
支晓东¹, 王春玲¹, 李应东¹

(1. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学 附属医院 外周介入科, 甘肃 兰州 730020)

GAO Xiang^{1,2}, LU Guo-ci¹,
REN Chun-zhen¹, LÜ Xin-fang¹,
CHEN Qi-lin¹, WU Xue¹,
ZHI Xiao-dong¹, WANG Chun-ling¹,
LI Ying-dong¹

(1. School of Integrative Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Peripheral Intervention, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260869); 甘肃省自然科学基金资助项目 (22JR11RA128); 甘肃教育揭榜挂帅基金资助项目 (2021jyjbgs-03)

作者简介: 高翔 (1980-), 男, 博士研究生, 主要从事中西医结合防治心血管疾病的相关研究

通信作者: 李应东, 主任医师, 教授, 博士生导师
MP: 13893127910

E-mail: lydj442@163.com

摘要:目的 观察当归红芪超滤物 (RAS-RH) 对 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1/消皮素 D (NLRP3/Caspase-1/GSDMD) 信号通路及放射性心脏病 (RIHD) 的干预效应。方法 用 X 射线 8 Gy 剂量单次全身照射构建模型。将 SPF 级雄性 Wistar 大鼠随机分为正常组、模型组 (X 射线 8 Gy) 和低剂量实验组 (X 射线 8 Gy + 25 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ RAS-RH 灌胃)、高剂量实验组 (X 射线 8 Gy + 50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ RAS-RH 灌胃), 每组各 10 只, 在末次给药后 2 h 末。用心脏彩超评价大鼠心功能, 用酶联免疫吸附试验检测血清中炎症因子白细胞介素 (IL)-18、IL-1β 和肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 的表达, 用蛋白质印迹法检测大鼠心肌组织 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-18 和 IL-1β 蛋白相对表达水平。结果 低、高剂量实验组和正常组、模型组的左心室射血分数 (LVEF) 分别为 (66.61 ± 1.04)%、(71.89 ± 0.69)%、(81.45 ± 1.34)% 和 (47.62 ± 1.67)%, 血清 IL-18 水平分别为 (171.21 ± 3.92)、(145.60 ± 3.37)、(125.51 ± 2.94) 和 (201.80 ± 4.05) ng · mL⁻¹, IL-1β 水平分别为 (43.03 ± 0.68)、(41.12 ± 1.01)、(36.12 ± 0.98) 和 (51.19 ± 0.85) ng · mL⁻¹, TNF-α 水平分别为 (484.96 ± 3.35)、(441.24 ± 3.94)、(381.32 ± 4.16) 和 (566.51 ± 4.98) ng · mL⁻¹, 心肌组织 NLRP3 蛋白相对表达水平分别为 0.54 ± 0.02、0.34 ± 0.02、0.20 ± 0.02 和 0.75 ± 0.03, Caspase-1 蛋白相对表达水平分别为 0.52 ± 0.02、0.44 ± 0.02、0.36 ± 0.02 和 0.65 ± 0.03, GSDMD-蛋白 N 端 (GSDMD-NT) 蛋白相对表达水平分别为 0.53 ± 0.02、0.42 ± 0.01、0.33 ± 0.02 和 0.73 ± 0.03, IL-18 蛋白相对表达水平分别为 0.50 ± 0.02、0.42 ± 0.01、0.13 ± 0.01 和 0.63 ± 0.02, IL-1β 蛋白相对表达水平分别为 0.59 ± 0.02、0.42 ± 0.02、0.27 ± 0.02 和 0.79 ± 0.03。模型组的上述指标与正常组比较, 低、高剂量实验组的上述指标与模型组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结论 RAS-RH 可能通过调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路对 RIHD 具有改善作用。

关键词: 当归红芪超滤物; 放射性心脏病; NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1/消皮素 D 信号通路

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.010

中图分类号: R97 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)04-0497-05

Abstract: Objective To observe the intervention effects of Radix Angelica Sinensis and Radix Hedysari ultrafiltration (RAS-RH) on the NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3/cysteineyl aspartate specific proteinase-1/gasdermin D (NLRP3/Caspase-1/GSDMD) signaling pathway and radiation-induced heart disease (RIHD). **Methods** A model was constructed using a single whole-body X-ray irradiation at a dose of 8 Gy. SPF-grade male Wistar rats were randomly divided into the normal group, the model group (X-ray

8 Gy), the experimental -L group (X-ray 8 Gy + 25 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ RAS - RH by gavage) and the experimental -H group (X-ray 8 Gy + 50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ RAS - RH by gavage), with ten rats in each group. 2 h after the last administration, cardiac function was evaluated using echocardiography; serum levels of inflammatory factors, including interleukin - 18 (IL - 18), IL - 1 β and tumor necrosis factor - alpha (TNF - α) were measured using enzyme - linked immunosorbent; relative protein expression levels of NLRP3, Caspase - 1, GSDMD, IL - 18 and IL - 1 β in myocardial tissue were detected using Western blotting. **Results** The left ventricular ejection fraction (LVEF) in experimental -L group, experimental -H group, normal group and model group were (66.61 $\pm$ 1.04)%, (71.89 $\pm$ 0.69)%, (81.45 $\pm$ 1.34)% and (47.62 $\pm$ 1.67)%; the serum levels of IL - 18 were (171.21 $\pm$ 3.92), (145.60 $\pm$ 3.37), (125.51 $\pm$ 2.94) and (201.80 $\pm$ 4.05) ng · mL⁻¹; the IL - 1 β levels were (43.03 $\pm$ 0.68), (41.12 $\pm$ 1.01), (36.12 $\pm$ 0.98) and (51.19 $\pm$ 0.85) ng · mL⁻¹; the TNF - α levels were (484.96 $\pm$ 3.35), (441.24 $\pm$ 3.94), (381.32 $\pm$ 4.16) and (566.51 $\pm$ 4.98) ng · mL⁻¹; the relative expression levels of NLRP3 protein in myocardial tissue were 0.54 $\pm$ 0.02, 0.34 $\pm$ 0.02, 0.20 $\pm$ 0.02 and 0.75 $\pm$ 0.03; the relative expression levels of Caspase - 1 protein were 0.52 $\pm$ 0.02, 0.44 $\pm$ 0.02, 0.36 $\pm$ 0.02 and 0.65 $\pm$ 0.03; the relative expression levels of GSDMD - NT protein were 0.53 $\pm$ 0.02, 0.42 $\pm$ 0.01, 0.33 $\pm$ 0.02 and 0.73 $\pm$ 0.03; the relative expression levels of IL - 18 protein were 0.50 $\pm$ 0.02, 0.42 $\pm$ 0.01, 0.13 $\pm$ 0.01 and 0.63 $\pm$ 0.02; the relative expression levels of IL - 1 β protein were 0.59 $\pm$ 0.02, 0.42 $\pm$ 0.02, 0.27 $\pm$ 0.02 and 0.79 $\pm$ 0.03, respectively. The indicators in the model group were significantly different compared to the normal group, and the indicators in the experimental -L and experimental -H groups were significantly different from the model group, with statistical significance (all P < 0.05).

Conclusion RAS - RH may improve RIHD by regulating the NLRP3/Caspase - 1/GSDMD signaling pathway.

Key words: Radix Angelica Sinensis and Radix Hedysari ultrafiltration; radiation - induced heart disease; NOD - like receptor protein 3/Caspase - 1/ Gasdermin D signaling pathway

放射性心脏病(radiation - induced heart disease, RIHD)是胸部恶性肿瘤接受放射治疗后发生的心肌、冠状动脉、心脏传导系统等结构与功能损伤的临床综合征^[1],其主要机制包括氧化应激、血管内皮损伤、细胞焦亡等。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain-associated protein 3 inflammasome, NLRP3)/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteinyl aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)/消皮素D(Gasdermin D, GSDMD)信号通路作为细胞焦亡的经典通路^[2],活化的NLRP3可募集凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck like protein, ASC)和Caspase-1形成复合体,切割GSDMD的N端序列使其结合到膜上产生膜孔并激活炎症因子,引起细胞焦亡^[3]。中医认为RIHD的基本病机是气血亏虚、心脉瘀滞。当归红芪超滤物(Radix Angelica Sinensis and Radix Hedysari ultrafiltration, RAS - RH)依据李东垣《内外伤辨惑论》中当归补血汤的配伍比例组成,具有益气活血之效。研究发现,RAS - RH通过抗氧化、抗凋亡、抗心肌纤维化等作用对RIHD具有保护作用^[4-7]。本研究旨在通过NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路探讨RAS - RH对RIHD的干预效应。

材料与方法

1 材料

动物 雄性Wistar大鼠,鼠龄6周,体质量(200 $\pm$ 20)g,购自甘肃中医药大学实验动物中心。动物生产许可证号:SCXK(甘)2021-0001,动物使用许可证号:SYXK(甘)2021-0004。本实验经甘肃中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理批号:2022-071)。

药物与试剂 RAS - RH,由课题组自制(专利号:CN200910021505.5)^[8],当归,产地:甘肃岷县,批号:2304056;红芪,产地:甘肃岷县,批号:2307012,均购自甘肃中医药大学附属医院,均经甘肃中医药大学药学院晋玲教授鉴定为正品。苏木精-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色与Masson染色试剂盒、Caspase-1抗体、NLRP3抗体、GSDMD-蛋白N端(gasdermin D-NT, GSDMD-NT)抗体、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 抗体,均购自武汉Servicebio公司;IL-18抗体,购自BIOSS公司;兔抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体,购自美国Gene Tex公司;IL-18、

IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent, ELISA)试剂盒,均购自江苏晶美生物公司。

仪器 ME203E/02 电子天平,瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司产品;VINNO 6 LAB 便携式数字化彩色超声诊断仪,苏州飞依诺科技有限公司产品。

2 实验方法

2.1 RAS-RH 的制备^[8]

RAS-RH 由当归、红芪制备,所用膜为中空纤维型聚丙烯腈(超滤膜,相对分子质量截止值为 100 kDa,用水煎法精制 RAS-RH,压力 0.04 kPa $\cdot$ m⁻³、温度 25 $^{\circ}$ C、流速 72 L $\cdot$ h⁻¹ $\cdot$ m⁻²。然后将滤液约 4 000 mL 浓缩为 800 mL,相当 RAS-RH 1 g $\cdot$ mL⁻¹药液。

2.2 模型构建^[8]

将大鼠腹腔麻醉后,仰卧位置于铅板上,放置 X-ray 机,设置 2 Gy $\cdot$ min⁻¹,总剂量 X 射线 8 Gy 剂量单次照射以构建 RIHD 大鼠模型。

2.3 动物分组与给药方法

将大鼠随机分为正常组(正常饲养)、模型组(RIHD 模型)、低剂量实验组、高剂量实验组;正常组不干预,模型组、低剂量实验组、高剂量实验组均用 8 Gy X-ray 单次照射并常规饲养 2 周后对低剂量实验组和高剂量实验组分别予以 25 和 50 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ RAS-RH 配制成同体积 0.9% NaCl 灌胃^[9],灌胃次数:每日上午 8 时、下午 4 时,连续灌胃 1 周后,在末次给药后 2 h 末,采集数据及标本。

2.4 超声心动图检测大鼠左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening, LVFS)^[10]

末次给药结束 2 h 末,腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉大鼠,检测 LVEF、LVFS。

2.5 电子天平称量心脏质量

在腹主动脉采血结束后,分离解剖大鼠心脏标本称质量,计算大鼠心脏指数。心脏指数=(心脏质量/大鼠体质量) $\times$ 100%。

2.6 ELISA 法检测大鼠血清炎症因子^[11]

严格按照 ELISA 试剂盒操作说明书步骤检测大鼠血清炎症因子相对表达水平。

2.7 HE 染色法观察心肌形态变化^[12]

将左心室组织用 4% 多聚甲醛固定,包埋切片,经脱蜡、水化后进行 HE 染色,封片后在显微镜下观察拍照分析。

2.8 Masson 染色法观察心肌纤维化面积^[12]

将左心室组织进行脱水、包埋、切片及脱蜡与水化,进行 Masson 染色,封片后并在显微镜下观察拍照,并用 Image J 软件量化纤维化区域面积。

2.9 蛋白质印迹法检测大鼠心肌组织中 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路蛋白的表达情况^[13]

将研磨体放到冰上固定,液氮预冷 2 次,将心肌组织 0.1 g 放入研磨体中并倒入液氮,组织完全冻住再加入液氮进行研磨,直至组织成为细粉,加入裂解液研磨、离心、取上清液。经 BCA 定量、电泳、转膜、封闭、一抗孵育、二抗孵育等,曝光显影,Quantity one 软件分析蛋白灰度值。

3 统计学处理

用 GraphPad Prism 8.0.2 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD- t 检验。

结 果

1 RAS-RH 对 RIHD 大鼠心脏指数、LVEF、LVFS 的影响

将大鼠随机分为正常组(正常饲养)、模型组(RIHD 模型)和低、高剂量实验组(分别给予 25、50 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ RAS-RH 灌胃)。

模型组与正常组比较,LVEF、LVFS 均显著降低,心脏指数显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);低、高剂量实验组与模型组比较,LVEF、LVFS 均显著升高,心脏指数均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠心脏指数、左心室射血分数(LVEF)和左心室短轴缩短率(LVFS)的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of cardiac index, left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fraction shortening (LVFS) in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose(mg $\cdot$ kg ⁻¹ $\cdot$ d ⁻¹)	n	Cardiac index	LVEF(%)	LVFS(%)
Normal	—	10	0.28 $\pm$ 0.02	81.45 $\pm$ 1.34	45.46 $\pm$ 1.73
Model	—	10	0.35 $\pm$ 0.04 [#]	47.62 $\pm$ 1.67 [#]	23.89 $\pm$ 0.85 [#]
Experimental-L	25	10	0.32 $\pm$ 0.02 [*]	66.61 $\pm$ 1.04 [*]	32.71 $\pm$ 1.85 [*]
Experimental-H	50	10	0.31 $\pm$ 0.03 [*]	71.89 $\pm$ 0.69 [*]	37.89 $\pm$ 0.52 [*]

Compared with normal group, [#] $P < 0.05$; Compared with model group, ^{*} $P < 0.05$.

2 RAS – RH 对 RIHD 大鼠血清炎症因子的影响

模型组与正常组比较,IL – 18、IL – 1β 和 TNF – α 均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);低、高剂量实验组与模型组比较,IL – 18、IL – 1β 和 TNF – α 水平均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 RAS – RH 对 RIHD 大鼠心肌组织病理及纤维化的影响

如图 1 所示,正常组大鼠的心肌细胞排列整齐,

表 2 各组大鼠血清炎症因子的比较($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Table 2 Comparison of serum inflammatory factors in each group ($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)

Group	TNF – α	IL – 1β	IL – 18
Normal	381.32 ± 4.16	36.12 ± 0.98	125.51 ± 2.94
Model	566.51 ± 4.98 [#]	51.19 ± 0.85 [#]	201.80 ± 4.05 [#]
Experimental – L	484.96 ± 3.35 [*]	43.03 ± 0.68 [*]	171.21 ± 3.92 [*]
Experimental – H	441.24 ± 3.94 [*]	41.12 ± 1.01 [*]	145.60 ± 3.37 [*]

Dose and n refer to table 1; Compared with normal group, [#] $P < 0.05$; Compared with model group, ^{*} $P < 0.05$; TNF – α: Tumor necrosis factor – α; IL: Interleukin.

肌纤维连接紧密,胞核清晰;模型组大鼠心肌细胞排列紊乱,细胞核固缩,肌纤维断裂,排列较紊乱,有炎性胞浸润,微血栓形成;经 RAS – RH 干预后,大鼠心肌细胞损伤逐渐恢复,细胞排列较整齐,肌纤维断裂较少,部分间隙稍有增宽,少量炎性细胞浸润。低、高剂量实验组和正常组、模型组的纤维化面积分别为 15.23 ± 0.81 、 6.12 ± 0.37 、 3.36 ± 0.34 和 33.34 ± 2.21 。模型组与正常组比较,纤维化面积显著升高($P < 0.05$);低、高剂量实验组与模型组比较,纤维化面积均显著降低(均 $P < 0.05$)。

4 RAS – RH 对 RIHD 大鼠心肌组织相关蛋白的影响

模型组与正常组比较,NLRP3、Caspase – 1、GSDMD – NT、IL – 18 和 IL – 1β 蛋白相对表达水平均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);低、高剂量实验组与模型组比较,NLRP3、Caspase – 1、GSDMD – NT、IL – 18 和 IL – 1β 蛋白相对表达水平均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 3。

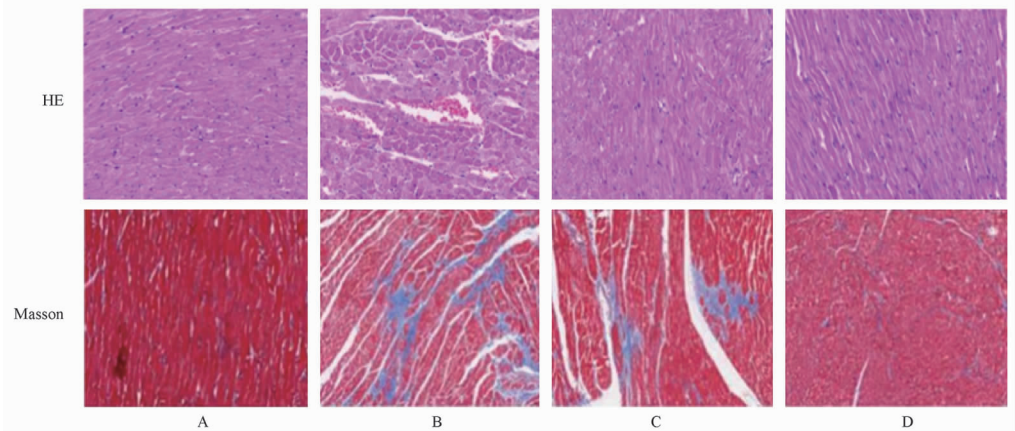


图 1 各组心肌细胞组织病理[苏木精 – 伊红(HE)染色,×400]及纤维化(Masson 染色,×200)情况的比较
Figure 1 Comparison of myocardial cell histopathology [hematoxylin – eosin (HE) staining, ×400] and fibrosis (Masson staining, ×200) among all groups
A: Normal group; B: Model group; C: Experimental – L group; D: Experimental – H group.

表 3 各组大鼠心肌组织相关蛋白相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of relative expression levels of related proteins in myocardial tissue of rats in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	IL – 18	IL – 1β	NLRP3	GSDMD – NT	Caspase – 1
Normal	0.13 ± 0.01	0.27 ± 0.02	0.20 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.36 ± 0.02
Model	0.63 ± 0.02 [#]	0.79 ± 0.03 [#]	0.75 ± 0.03 [#]	0.73 ± 0.03 [#]	0.65 ± 0.03 [#]
Experimental – L	0.50 ± 0.02 [*]	0.59 ± 0.02 [*]	0.54 ± 0.02 [*]	0.53 ± 0.02 [*]	0.52 ± 0.02 [*]
Experimental – H	0.42 ± 0.01 [*]	0.42 ± 0.02 [*]	0.34 ± 0.02 [*]	0.42 ± 0.01 [*]	0.44 ± 0.02 [*]

Dose and n refer to table 1; Compared with normal group, [#] $P < 0.05$; Compared with model group, ^{*} $P < 0.05$; NLRP3: NOD – like receptor thermal protein domain – associated protein 3 inflammasome; Caspase – 1: Cysteiny l aspartate specific proteinase – 1; GSDMD – NT: Gasdermin D – NT.

讨 论

在心脏疾病的研究中,RIHD 引起了学术界的广泛关注。随着放射治疗在各种癌症治疗中的应用日益普遍,相关的心脏并发症,尤其是心肌损伤问题,已经开始显现出其复杂性。最新的研究深入探讨了血管内皮损伤、氧化应激、炎症反应和线粒体损伤等因素在 RIHD 中的作用^[14-15],显示这些机制在心肌损伤的早期阶段有着重要影响。NLRP3 炎症小体作为重要的免疫信号途径,参与了机体的防御反应。当身体受到外界刺激或细胞内压力时,NLRP3 会被激活,形成多聚体,进一步促进 Caspase-1 的激活。这一过程会导致 GSDMD 转位到细胞膜,释放出诸如 IL-1 β 和 IL-18 等促炎因子,从而诱导细胞死亡及引发炎症反应^[16]。这种机制在 RIHD 中也得到了明确证实。本研究发现,X 射线辐射后,大鼠心功能表现出显著降低,同时血清中的心肌酶谱和炎症因子的水平显著升高,心肌纤维化情况也呈现明显加重;RAS-RH 干预后心功能、炎症因子的异常改善,心肌纤维化面积减少,表明 RAS-RH 对 RIHD 具有一定的干预效应。此外,本研究还发现,X 射线辐射后大鼠心肌组织 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-18、IL-1 β 蛋白相对表达水平均显著增多,RAS-RH 干预后 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-18、IL-1 β 蛋白相对表达水平均显著降低。

RIHD 的中医“气虚血瘀”证现代医学分子内涵可能是辐射导致 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路蛋白的活化,具有“补气活血化瘀”功效的 RAS-RH 对 RIHD 干预效应的现代医学分子机制可能是调节 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路蛋白的异常表达。

参考文献:

- [1] WANG K X, YE C, YANG X, *et al.* New insights into the understanding of mechanisms of radiation-induced heart disease [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(1):12-29.
- [2] FARZIPOUR S, JALALI F, ALVANDI M, *et al.* Ferroptosis inhibitors as new therapeutic insights into radiation-induced heart disease[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2023, 21(1):2-9.
- [3] WANG F, LIANG Q, MA Y, *et al.* Silica nanoparticles induce pyroptosis and cardiac hypertrophy via ROS/NLRP3/Caspase-1

- pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 182(2):171-181.
- [4] 赵晓彬,蒋虎刚,王新强,等. 当归红芪超滤物通过抑制心脏 CILP1 过表达对放射性心肌纤维化的干预效应[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2023,25(7):2612-2620.
- [5] 韩金晏,蒋虎刚,王新强,等. 当归红芪超滤物通过调控 P53 表达对 H9C2 细胞凋亡的干预效应研究[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4):1543-1548.
- [6] 孔姗姗,汪鸣,蒋虎刚,等. 当归红芪超滤物对放射性 H9C2 细胞损伤 TNF- α /CTRP9 信号通路相关因子表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(5):50-54.
- [7] 刘旭帮,张朝华,孙丹丹,等. 当归红芪超滤物对辐射致新生大鼠心肌细胞氧化应激和炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(14):3061-3064.
- [8] MA C, FU Z, GUO H, *et al.* The effects of radix angelica sinensis and radix hedysari ultrafiltration extract on X-irradiation-induced myocardial fibrosis in rats [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108596. 2019-04-01 [2024-07-25]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha>.
- [9] MA C, ZHAO X, CHANG J, *et al.* Radix angelica sinensis and radix hedysari ultrafiltration extract protects against X-irradiation-induced cardiac fibrosis in rats [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020: 4675851. 2020-04-21 [2024-07-25]. <https://doi.org/10.1155/2020/4675851>.
- [10] 李晓静,王丽蓉,蒋兵,等. 基于 TGF- β 1/Smads 信号通路探讨鹿红益心颗粒对心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(13):3583-3590.
- [11] 杨丽萍,张国用,周人杰,等. 葛根素通过 TLR4/NF- κ B 信号通路对心力衰竭大鼠心肌炎症反应的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(5):1042-1047.
- [12] 任春贞,陈其林,张启立,等. 当归黄芪超滤物通过调控 ROS/GSH/GPx4 轴抑制铁死亡改善放射性大鼠心肌纤维化[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(4):723-730.
- [13] 吴雪,吕欣芳,支晓东,等. 当归黄芪胶囊对心力衰竭大鼠心肌自噬的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(10):1453-1457.
- [14] WANG K X, YE C, YANG X, *et al.* New insights into the understanding of mechanisms of radiation-induced heart disease [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(1):12-29.
- [15] DREYFUSS A D, VELALOPOULOU A, AVGOUSTI H, *et al.* Verginadis II. Preclinical models of radiation-induced cardiac toxicity: Potential mechanisms and biomarkers [J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 920867. 2022-10-12 [2024-07-25]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.920867>.
- [16] YIN S, YANG X, LI H, *et al.* P2Y13 receptor involved in HIV-1 gp120 induced neuropathy in superior cervical ganglia through NLRP3 inflammasome activation [J/OL]. *Neuropharmacology*, 2024, 245:109818. 2024-03-01 [2024-07-25]. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109818>.

(收稿日期 2024-08-15)