DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.06.050

茯苓多糖通过抑制炎症和氧化应激改善阿霉素诱导的心肌细胞损伤

李芸,牛璐璐,关新义,王恒
(天水市中医医院,甘肃 天水 741200)

摘要:目的 探究茯苓多糖对阿霉素诱导的心肌细胞损伤的作用及其机制。方法 通过将AC16心肌细胞随机分为5组:对照组、模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组。用阿霉素(1 μmol/L)刺激模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组的细胞12 h。此后低剂量组、中剂量组和高剂量组的细胞分别使用茯苓多糖(5、10、20 μmol/L)处理细胞24 h。噻唑蓝比色实验分析各组细胞的增殖能力;酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测各组细胞培养基中炎症因子、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)以及丙二醛(Malondialdehyde,MDA)水平;活性氧荧光探针检测各组细胞中活性氧的水平;流式细胞术检测各组细胞的凋亡率;蛋白质免疫印迹检测各组细胞细胞核因子E2相关因子2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)与血红素环氧化酶1(Hemoxygenas-1,HO-1)蛋白的表达。结果 与对照组比较,模型组细胞的增殖能力、SOD水平、Nrf2和HO-1蛋白的表达降低,炎症因子、MDA水平以及凋亡率增加($P<0.05$)。与模型组比较,随着茯苓多糖剂量增加,AC16细胞增殖能力、SOD水平、Nrf2和HO-1蛋白的表达逐渐增加,炎症因子、MDA水平以及凋亡率逐渐降低($P<0.05$)。结论 茯苓多糖能够抑制炎症和氧化应激改善阿霉素诱导的心肌细胞损伤,并且这一过程与激活Nrf2/HO-1信号通路相关。

关键词:茯苓多糖;炎症;氧化应激;阿霉素;心肌损伤;Nrf2/HO-1
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)06-0239-08

Poria Cocos Polysaccharides Ameliorates Doxorubicin-Induced Myocardial Cell Injury by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress

LI Yun,NIU Lulu,GUAN Xinyi,WANG Heng
(Tianshui Hospital of Traditional Chinese Medicine,Tianshui 741200,Gansu,China)

Abstract:*Objective* To investigate the effect and mechanism of Poria cocos polysaccharides on doxorubicin-induced myocardial cell injury. *Methods* AC16 cardiomyocytes were randomly divided into 5 groups:control group,model group,low dose group,medium dose group and high dose group. The cells in the model group,low dose group,medium dose group and high dose group were stimulated with adriamycin(1 μmol/L) for 12 hours. The cells in the low,medium and high dose groups were treated with 5,10 and 20 μmol/L Poria cocos polysaccharides for 24 hours,respectively. Methyl thiazol tetrazolium (MTT) assay was used to analyze the proliferation ability of each group of cells. The levels of inflammatory factors,superoxide dismutase(SOD) and malondialdehyde(MDA) in cell culture medium were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The level of reactive oxygen species in each group was detected by reactive oxygen species fluorescence probe. The apoptosis rate of each group was detected by flow cytometry. Protein immunoblot tested the protein expressions of nuclear factor erythroid 2-related factor 2(Nrf2) and hemoxygenas-1(HO-1) in each cell. *Results* Compared with those of the control group,the cell proliferation ability,SOD level,Nrf2 and HO-1 protein expressions were decreased,and inflammatory factors,MDA level and apoptosis rate were increased in the model group($P<0.05$). Compared with those of the model group,the proliferation ability,SOD level,Nrf2 and HO-1 protein expressions of AC16 cells were gradually increased,and the inflammatory factors,MDA level and apoptosis rate were gradually decreased with the increase of the dose of Poria cocos polysaccharides($P<0.05$). *Conclusion* Poria cocos polysaccharides can alleviate doxorubicin-induced myocardial cell injury by inhibiting inflammation and oxidative stress,and this process is related to the activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway.

Keywords:Poria cocos polysaccharide;inflammation;oxidative stress;doxorubicin;myocardial injury;Nrf2/HO-1

心肌损伤在心血管疾病中较为常见,患者多表现为心脏结构和功能的破坏,严重的会发展成为心力衰竭导致患者死亡。导致心肌损伤的因素主要包括血管阻塞、冠状动脉狭窄以及严重炎症反应等[1]。近年来,心肌损伤患者的病死率仍居高不

基金项目:甘肃省科技计划项目(21CX6FE176)
作者简介:李芸(1974-),女,甘肃天水人,副主任医师,学士,研究方向:心血管内科。

下。尽管在诊断和治疗方面已经作出了巨大努力,但心肌损伤仍然是一个主要的医疗问题,这使得研究有效的治疗方法具有挑战性[2]。阿霉素(Doxorubicin,DOX)是一种蒽环类药物,是治疗乳腺癌、前列腺癌和儿童白血病等恶性肿瘤最有效、最常用的广谱抗癌药物之一[2]。然而,它的临床应用与剂量依赖性和不可逆转的心脏毒性有关,这会导致患者心脏功能受到严重影响,甚至威胁到患者的生命安全[3]。阿霉素诱导的心脏毒性的机制是多因素的,涉及氧化应激与炎症反应造成的心肌细胞损伤等[4]。因此,一旦阿霉素引发心肌损伤时,应及时给与有效的治疗,这对阿霉素的临床使用价值具有重要意义。

茯苓作为一种食药两用菌种,已被中医用于多种疾病的治疗。茯苓多糖(Poria cocos polysaccharides,PCP)占茯苓干核质量的 80% 左右,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种生物活性[5-7]。目前,茯苓多糖对心血管疾病的保护作用已有过多项报道。例如,茯苓多糖能够改善心肌梗死和心肌肥厚导致的心功能低下,并抑制体内的炎症、氧化因子的释放[8-9]。然而,但在阿霉素暴露下茯苓多糖是否能保护心肌细胞免受炎症和氧化损伤尚不清楚。基于茯苓多糖在心血管方面的保护作用研究结果,本研究通过评估茯苓多糖对心肌细胞损伤的保护效果以及相关机制,以期为阿霉素使用过程导致的心肌损伤提供新的治疗思路,并进一步推动茯苓多糖的开发利用。

1 材料与方法

1.1 实验细胞、试剂与仪器

人心肌细胞 AC16 细胞系购自中国科学院上海生科院细胞资源中心;茯苓多糖(CAS 号:23496-41-5)和阿霉素(CAS 号:16983-21-6)购自美国 Sigma 公司;胎牛血清和达尔伯克改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified eagle's medium,DMEM)基础培养基购自美国 Gibco 公司;抗体:细胞核因子 E2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)单克隆抗体(Cell Signaling Technology;Cat#121726);血红素环氧化酶 1(Hemoxygenas-1,HO-1)单克隆抗体(abcam;Cat#1277);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)单克隆抗体(abcam;Cat#1913S);细胞凋亡检测试剂购自上海碧云天生物公司;酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)试剂盒购自上海安迪生物公司;丙二醛(Malondialdehyde,MDA)检测试剂购自北京索莱宝生物公司;噻唑兰(Methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide,MTT)购自武汉卡诺斯科技有限公司;超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)检测试剂购自武汉汉恒生物公司;活性氧检测试剂购自武汉卡诺斯科技有限公司。磷酸盐缓冲液(上海源叶生物科技有限公司);脱脂奶粉(北京康瑞纳生物科技有限公司);无水乙醇(上海远慕生物科技有限公司)。

电子天平(德国艾本德公司);Milli-Q 纯水仪(美国默克公司);荧光显微镜(北京普瑞斯生物公司);细胞培养箱(上海赫田科学仪器公司);多功能酶标仪(美国赛默飞公司);5425R 高速冷冻低温离心机(德国艾本德公司);恒温摇床(南京普森仪器设备有限公司);倒置显微镜(日本奥林巴斯公司);聚丙烯酰胺凝胶电泳仪(上海百赛生物技术股份有限公司);流式细胞仪(索尼生命科学中国);BIO-RAD iMark 酶标仪(美国伯乐公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞分组和处理 在 37 ℃含有 5% CO_2 的 AC 16 细胞培养箱中,在含有 10% 胎牛血清的培养基中培养 AC 16 细胞。处理 AC 16 细胞之前,先将 AC 16 细胞培养 24 h 以适应培养环境。将 AC16 细胞随机分为 5 组:对照组、模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组。首先用阿霉素(1 μmol/L)刺激模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组的 AC 16 细胞 12 h。此后低剂量组、中剂量组和高剂量组的 AC 16 细胞分别使用茯苓多糖(5、10、20 μmol/L)处理 AC 16 细胞 24 h,然后开展后续实验。

1.2.2 MTT 法检测各实验组 AC 16 细胞的增殖能力 收集不同实验组处理完成的 AC 16 细胞,磷酸缓冲液洗涤,胰蛋白酶消化后收集,250 g 离心 5 min,吸除上清液,加入适量培养基使其成为单细胞悬液;然后调节不同实验组 AC 16 细胞密度 5×10^4/mL,100 μL/孔接种于 96 孔板中(边缘孔用无菌磷酸缓冲液填充),37 ℃、5% CO_2 恒温培养。分别于 12、24 和 48 h 后,丢弃上清,每孔加入 200 μL 终浓度为 0.5 mg/mL 的 MTT 溶液,4 h 后在酶标仪中检测吸光度值。

1.2.3 ELISA 法检测各实验组 AC 16 细胞培养基中炎症因子水平 各组 AC 16 细胞处理完成后,收集不同实验组 AC 16 细胞培养基,1000 g 离心 15 min,收集各实验组 AC 16 细胞的上清液,根据试剂盒说明书要求检测炎症水平,酶标仪检测各孔 OD 值,根据标准品绘制标准曲线,并计算不同实验组 AC 16 细胞的白细胞介素(interleukin,IL)-1β、IL-6 和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)水平。

1.2.4 各实验组 AC 16 细胞中 SOD 和 MDA 含量检测 将不同实验组的 AC 16 心肌细胞匀浆后,1000 g 离心 20 min 后收集各实验组 AC 16 细胞的上清液,按照制造商的试剂盒操作规程使用 MDA 和 SOD 测定试剂盒检测各组 AC 16 细胞中的 MDA 和 SOD 的水平。

1.2.5 各实验组 AC 16 细胞中活性氧(Reactive oxygen species,ROS)水平的测定 对于 AC 16 细胞内活性氧的测定,将 AC 16 心肌细胞按照上述方法处理后,然后往培养基中加入二氯二氢荧光素二氢乙酸酯染色 30 min,磷酸缓冲液清洗 3 次,每次 5 min,更换无血清培养基。最后按照活性氧分析试剂盒说明书进行测量各实验组 AC 16 细胞的活性氧水平。

1.2.6 各实验组 AC 16 细胞的细胞凋亡率检测 采用细胞凋亡检测试剂盒检测不同实验组中 AC 16 细胞的凋亡情况。将 AC 16 细胞以密度 4×10^4 个/孔培养在 6 孔板,按照上述方法处理细胞后,然后用不含乙二胺四乙酸的胰蛋白酶消化并收集各实验组 AC 16 细胞,磷酸缓冲液洗涤 3 次,每次 5 min,在 500 μL 结合缓冲液中重悬。根据凋亡试剂盒说明处理 AC 16 细胞后,用流式细胞仪检测各实验组 AC 16 细胞的凋亡率。

1.2.7 蛋白质免疫印迹分析 使用 RIPA 裂解液裂解样品提取各实验组 AC 16 细胞的总蛋白,首先从培养箱取出各实验组 AC 16 细胞,弃掉培养基,使用预冷的磷酸缓冲液慢漂洗 3 次,每次 5 min。然后置于冰上并往培养皿中加入 500 μL 的裂解液和蛋白酶抑制剂混合物。持续裂解 AC 16 细胞 20 min 后,使用细胞刮板将所有 AC 16 细胞刮下并收集到离心管中。然后放入低温高速离心机离心 20 min(4 ℃,12 000 r/min),收集上清。使用考马斯亮蓝法测定蛋白浓度后在高温下变性。进行 10% 的 SDS-PAGE 电泳以分离目的蛋白,硝酸纤维素膜转膜后使用一级抗体孵育 4 ℃摇床摇过夜孵育,与二级抗体在摇床上缓慢孵育 1 h 后使用化学发光试剂进行蛋白成像,并运用

Image Lab software 分析系统对结果进行灰度分析。

1.3 统计学方法

数据处理采用 SPSS 22.0 统计软件，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，比较采用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析，两两比较采用 LSD – t 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 AC16 细胞增殖能力比较

对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组 12、24、48 h 的吸光度值比较，经重复测量设计的方差分析，结果：①不同时间点间的细胞增殖差异有统计学意义（$F = 127.092$，$P = 0.000$）；②各组细胞增殖差异有统计学意义（$F = 116.018$，$P = 0.000$）；③细胞增殖的变化趋势差异有统计学意义（$F = 128.198$，$P = 0.000$）。见插页XXX图 1 和表 1。

表 1 各组 AC16 细胞吸光度比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	12 h	24 h	48 h
对照组	0.78 ± 0.05	1.39 ± 0.11	2.21 ± 0.11
模型组	0.51 ± 0.25 *	0.71 ± 0.12 *	1.31 ± 0.09 *
低剂量组	0.61 ± 0.02 #	1.03 ± 0.13 #	1.53 ± 0.22 #
中剂量组	0.65 ± 0.06 #	1.15 ± 0.09 #	1.68 ± 0.12 #
高剂量组	0.72 ± 0.11 #	1.29 ± 0.06 #	1.81 ± 0.16 #

注：* 与对照组比较，$P < 0.05$；# 与模型组比较，$P < 0.05$。

2.2 各组 AC16 细胞炎症因子水平比较

对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组细胞的 IL – 1β 水平、IL – 6 水平和 TNF – α 水平，经方差分析，差异有统计学意义（$F = 13.781$，11.562，12.983；均 $P = 0.000$）。和对照组比较，模型组 AC16 细胞分泌的 IL – 1β、IL – 6 和 TNF – α 水平增加；和模型组比较，随着茯苓多糖剂量增加，AC16 细胞分泌的 IL – 1β、IL – 6 和 TNF – α 水平逐渐降低。见表 2。

表 2 各组 AC16 细胞炎症因子水平比较（$\bar{x} \pm s$）

单位：pg/mL

组别	IL – 1β	IL – 6	TNF – α
对照组	1.57 ± 0.18	5.36 ± 0.06	3.25 ± 0.09
模型组	7.21 ± 0.25 *	16.85 ± 0.72 *	13.01 ± 0.05 *
低剂量组	6.01 ± 0.08 #	12.53 ± 0.13 #	10.03 ± 0.11 #
中剂量组	4.36 ± 0.16 #	9.38 ± 0.22 #	8.06 ± 0.06 #
高剂量组	3.31 ± 0.11 #	7.26 ± 0.16 #	5.21 ± 0.28 #
F 值	13.781	11.562	12.983
P 值	0.000	0.000	0.000

注：* 与对照组比较，$P < 0.05$；# 与模型组比较，$P < 0.05$。

2.3 各组 AC16 细胞中 SOD 和 MDA 的含量比较

对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组细胞的 SOD 水平和 MDA 水平经方差分析，差异有统计学意义（$F = 9.753$，10.336；均 $P = 0.000$）。和对照组比较，模型组 AC16 细胞中 SOD 含量降低，MDA 的含量增加；和模型组比较，随着茯苓多糖剂量增加，AC16 细胞中 SOD 含量逐渐增加，MDA 的含量逐渐降低。见表 3 和图 2。

2.4 各组 AC16 细胞中 ROS 水平比较

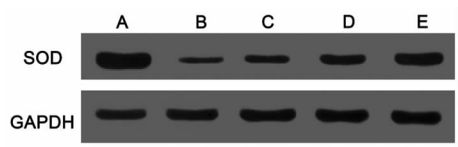
对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组细胞的 ROS 相对荧光强度经方差分析，差异有统计学意义（$F = 12.686$；$P = 0.000$）。和对照组比较，模型组 AC16 细胞中 ROS 水平增加；和模型组比较，随着茯苓多糖剂量增加，AC16 细胞中 ROS 水平逐渐降低。见插页XXXI图 3 和表 4。

表 3 各组 AC16 细胞中 SOD 和 MDA 的含量比较（$\bar{x} \pm s$）

单位：pg/mL

组别	SOD	MDA
对照组	7.36 ± 0.15	1.06 ± 0.02
模型组	1.07 ± 0.03 *	6.89 ± 0.09 *
低剂量组	2.36 ± 0.06 #	5.13 ± 0.07 #
中剂量组	5.08 ± 0.12 #	3.86 ± 0.12 #
高剂量组	6.81 ± 0.13 #	2.53 ± 0.11 #
F 值	9.753	10.336
P 值	0.000	0.000

注：* 与对照组比较，$P < 0.05$；# 与模型组比较，$P < 0.05$。



注：A：对照组；B：模型组；C：低剂量组；D：中剂量组；E：高剂量组。

图 2 各组 AC16 细胞中 SOD 蛋白的表达

表 4 各组 AC16 细胞中 ROS 相对荧光强度比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	ROS
对照组	1.06 ± 0.05
模型组	3.87 ± 0.03 *
低剂量组	2.96 ± 0.02 #
中剂量组	2.12 ± 0.03 #
高剂量组	1.56 ± 0.08 #
F 值	12.686
P 值	0.000

注：* 与对照组比较，$P < 0.05$；# 与模型组比较，$P < 0.05$。

2.5 各组 AC16 细胞的凋亡率比较

对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组细胞的 AC16 细胞的凋亡率经方差分析，差异有统计学意义（$F = 13.615$；$P = 0.000$）。和对照组比较，模型组 AC16 细胞的凋亡率增加；和模型组比较，随着茯苓多糖剂量增加，AC16 细胞的凋亡率逐渐降低。见插页XXXII图 4 和表 5。

表 5 各组 AC16 细胞的凋亡率比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	凋亡率/（%）
对照组	2.05 ± 0.07
模型组	6.02 ± 0.02 *
低剂量组	4.91 ± 0.05 #
中剂量组	4.73 ± 0.02 #
高剂量组	4.22 ± 0.07 #
F 值	13.615
P 值	0.000

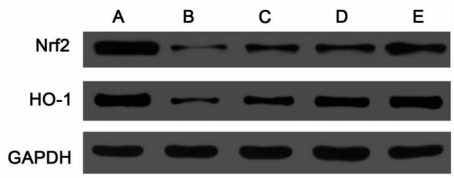
注：* 与对照组比较，$P < 0.05$；# 与模型组比较，$P < 0.05$。

2.6 各组 AC16 细胞 Nrf2/HO – 1 通路相关蛋白的表达

对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组细胞的 Nrf2 蛋白相对表达量水平、MDA 水平经方差分析，差异有统计学意义（$F = 9.362$，110.128；均 $P = 0.000$）。和对照组比较，模型组 AC16 细胞中 Nrf2 和 HO – 1 蛋白水平降低；和模型组比较，随着茯苓多糖剂量增加，AC16 细胞中 Nrf2 和 HO – 1 蛋白水平逐渐增加。见图 5 和表 6。

3 讨论

近年来，心肌损伤在心血管疾病中较为常见，患者多表现



注:A:对照组;B:模型组;C:低剂量组;D:中剂量组;E:高剂量组。

图 5 各组 AC16 细胞 Nrf2/HO－1 通路相关蛋白的表达

表 6 各组 AC16 细胞 Nrf2/HO－1 通路相关蛋白的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	Nrf2	HO－1
对照组	0.96 ± 0.05	0.92 ± 0.05
模型组	0.17 ± 0.03*	0.11 ± 0.07*
低剂量组	0.35 ± 0.02#	0.33 ± 0.06#
中剂量组	0.58 ± 0.11#	0.56 ± 0.09#
高剂量组	0.85 ± 0.03#	0.83 ± 0.11#
F 值	9.362	10.128
P 值	0.00	0.000

注:* 与对照组比较,$P < 0.05$;#与模型组比较,$P < 0.05$。

为心脏结构和功能的破坏,严重的会发展成为心力衰竭导致患者死亡。导致心肌损伤的因素主要包括血管阻塞、冠状动脉狭窄以及严重炎症反应等阿霉素导致的心肌损伤是目前阿霉素化疗过程中最严重的并发症[1]。目前对于这类并发症有一系列可用的预防策略,其中主要包括支持治疗或心脏移植[2]。然而,这些方法用于治疗阿霉素导致的心肌损伤的疗效并不理想,右雷佐生是现阶段临床上仅有的该并发症治疗药物[10]。因此,开发新的方法和药物来有效预防阿霉素化疗过程中导致的心肌损伤具有重要的临床意义。

本研究通过阿霉素刺激的 AC16 心肌细胞发现,细胞炎症反应和氧化应激反应程度增加,以及细胞活性降低。该现象验证了阿霉素刺激导致的心肌细胞毒性,这一结果与临床上使用阿霉素化疗过程中导致的心肌损伤并发症结果一致。既往研究表明,心肌细胞死亡和心肌受损与炎症和氧化应激反应密切相关。心肌细胞受损时释放的白细胞介素等炎性细胞因子是心肌梗死后触发炎症反应的关键危险信号[11－12]。其中 IL－1β 促进白细胞和成纤维细胞中促炎表型的激活,并延迟肌成纤维细胞的转分化。抑制性淋巴细胞通过调节巨噬细胞和成纤维细胞表型,在梗死后炎症反应的负调控中发挥重要作用。随着炎症因子累积增多,心肌细胞的氧化还原系统受损,导致 SOD 减少,氧化产物如 MDA 累积增加,进一步对心肌细胞造成损伤[3]。

目前,茯苓多糖对心血管疾病的保护作用已有过多项报道。例如,茯苓多糖能够改善心肌梗死和心肌肥厚导致的心功能低下,并抑制体内的炎症、氧化因子的释放[13－14]。然而,但在阿霉素暴露下茯苓多糖是否能保护心肌细胞免受炎症和氧化损伤尚不清楚。在本研究中,通过使用茯苓多糖处理 AC16 心肌细胞后,结果发现,茯苓多糖能够缓解阿霉素导致的细胞炎症和氧化应激反应发生程度,并提高细胞内部抗氧化蛋白 SOD2 的表达,减少 AC16 心肌细胞凋亡。这一现象提示茯苓多糖对于阿霉素导致的 AC16 心肌细胞损伤具有保护作用,该结论与其他学者证明的茯苓多糖对于心血管系统具有保护作用保持一致[15－16]。最后,本研究表明,茯苓多糖对于 AC16 心肌细胞的保护作用与 Nrf2/HO－1 信号通路有关。

既往研究发现,激活 Nrf2/HO－1 信号通路能够有效防止以及改善各类心血管疾病的发生,因此,开发治疗心血管疾病方面的药物可以从激活 Nrf2/HO－1 信号通路下手[17－18]。HO－1 通过从上游 Nrf2 接收调节信号并参与抗炎症和抗氧化的细胞防御机制[19－20]。由于 HO－1 在 Nrf2 的下游表达[21－23],因此我们认为 Nrf2 激活将增加 HO－1 等抗氧化和抗炎基因的表达,从而抵抗阿霉素诱导的心肌细胞损伤。在本研究中,我们用不同浓度的茯苓多糖处理了 AC16 心肌细胞,然后通过蛋白质印迹法确定了 HO－1 蛋白的表达水平随着茯苓多糖的增加而增加。茯苓多糖的抗炎和抗氧化作用机制已有多项报道,例如茯苓多糖能够抑制海马神经细胞凋亡、改善脂多糖诱导的肺泡上皮细胞损伤[24－25],这些结果均与激活 Nrf2/HO－1 信号通路有关,这些文献报道均与本研究结果相似。

综上所述,本研究结果提供了茯苓多糖能够减轻阿霉素诱导 AC16 心肌细胞损伤的证据,茯苓多糖的这一作用机制与激活 Nrf2/HO－1 信号通路进而发挥抗氧化和抗炎作用,该结论为阿霉素使用过程导致的心肌损伤提供了新的治疗思路。

参考文献

[1] 冀永红, 丁晓芳, 高文辉, 等. microRNA－126、microRNA－328 与急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌损伤标志物的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(7): 7－14.

[2] 杨秀娟, 田一虹, 李硕, 等. 大补心汤对阿霉素致大鼠心肌炎症损伤的保护作用[J]. 中成药, 2023, 45(1): 268－270.

[3] ZHANG L, JIANG Y H, FAN C D, et al. MCC950 attenuates doxorubicin－induced myocardial injury *in vivo* and *in vitro* by inhibiting NLRP3－mediated pyroptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112133.

[4] CHRISTIDI E, BRUNHAM L R. Regulated cell death pathways in doxorubicin－induced cardiotoxicity[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 339.

[5] 刘珮瑶, 王琨, 梁杉, 等. 茯苓多糖组成结构及生物活性研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(1): 380－391.

[6] 刘英语, 吴西芝, 韩帅, 等. 茯苓多糖的生物学功能及其在动物生产中的应用研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2023, 59(5): 76－80.

[7] 张熠璇, 蔡俊. 茯苓多糖的研究进展[J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(6): 215－224.

[8] 罗卓雅, 谭宏渊, 谢佳琳, 等. 碱溶性茯苓多糖的抗氧化作用[J]. 食品研究与开发, 2022, 43(22): 86－91.

[9] 孙明杰, 张越, 姚亮, 等. 茯苓多糖的分离纯化、组成及其抗氧化活性研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(1): 86－91.

[10] 伦静雯, 卢宇靖, 袁宇玺, 等. 右雷佐生对非蒽环类肿瘤心脏病的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(12): 1816－1822.

[11] 王帅, 朱超男, 邬鹏宇, 等. 萝卜硫素对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌保护作用及色氨酸－犬尿氨酸通路的影响[J]. 安徽医药, 2023, 27(1): 60－64, I0005.

[12] 王琼, 赵明君, 董静, 等. 茯苓多糖通过 NF－κB 通路减轻心肌梗死大鼠组织损伤[J]. 重庆医学, 2022, 51(19): 3247－3252.

[13] NAI J J, ZHANG C, SHAO H L, et al. Extraction, structure, pharmacological activities and drug carrier applications of *Angelica sinensis* polysaccharide[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 183: 2337－2353.

[14] LV Z Q, WANG F E, ZHANG X F, et al. Etomidate attenuates the ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion rat model *via* Nrf2/HO－1 pathway[J]. Shock, 2021, 56(3): 440－449.

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.06.051

清热活血、痰瘀同治法联合N-乙酰半胱氨酸对多囊卵巢综合征患者血清炎症因子及性激素的影响

王玮[1],周翘楚[1],陈浩波[1],马大正[2]
(1.温州市中西医结合医院,浙江 温州 325000;2.温州市中医院,浙江 温州 325000)

摘要:目的 评估清热活血、痰瘀同治法联合N-乙酰半胱氨酸对多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)血清炎症因子及性激素的影响。方法 选取接受诊治的PCOS患者120例。调查资料,采用等比例随机分组,每组60例。对照组使用N-乙酰半胱氨酸;观察组使用抑亢汤联合N-乙酰半胱氨酸。两组持续治疗3个月。干预结束后评价疗效,治疗前及干预3个月测定炎症因子[超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)]和性激素[促卵泡生成激素(follicle stimulating hormone,FSH)、黄体生成激素(luteinizing hormone,LH)和雌二醇(estradiol,E2)],计算胰岛素抵抗指数(homeostasismodel assessment-IR,HOMA-IR)、体质量指数(body mass index,BMI)和腰臀比(waist to hip ratio,WHR)。结果 观察组的有效率优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。干预3个月观察组血清hs-CRP、IL-6和TNF-α低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。干预3个月观察组血清LH低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。干预3个月观察组HOMA-IR、BMI和WHR低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 清热活血、痰瘀同治法联合N-乙酰半胱氨酸对PCOS疗效确切,抑制炎症因子、改善内分泌,改善各项代谢指标,值得临床大力推广。

关键词:清热活血、痰瘀同治法;N-乙酰半胱氨酸;PCOS;炎症因子;性激素
中图分类号:R271.911.75 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)06-0243-05

Effect of Combination of Clearing Heat, Promoting Blood Circulation and Treating Phlegm and Blood Stasis Methods with N-Acetylcysteine on Serum Inflammatory Factors and Sex Hormones in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

WANG Wei[1],ZHOU Qiaochu[1],CHEN Haobo[1],MA Dazheng[2]
(1. Wenzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,Wenzhou 325000,Zhejiang,China;
2. Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine,Wenzhou 325000,Zhejiang,China)

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2022ZA166);浙江省中医药"新苗"计划项目(浙中医药〔2020〕13号);温州市基础性科研项目(Y20220053)

作者简介:王玮(1984-),女,浙江温州人,副主任中医师,硕士,研究方向:中西医结合诊治生殖内分泌疾病。

[15] LIU X J, LV Y F, CUI W Z, et al. Icariin inhibits hypoxia/reoxygenation-induced ferroptosis of cardiomyocytes *via* regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(11): 2966-2976.
[16] ZHANG X Y, YU Y H, LEI H Y, et al. The nrf-2/HO-1 signaling axis: a ray of hope in cardiovascular diseases[J]. Cardiol Res Pract, 2020, 2020: 5695723.
[17] CHENG Y F, WU X P, NIE X, et al. Natural compound glycyrrhetinic acid protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2022, 106: 154407.
[18] 吴江立, 贾玉涛, 田雨卿, 等. 雏菊叶龙胆酮通过调节Nrf2/HO-1和caspase-3通路减轻阿霉素诱导的H9c2心肌细胞损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(1): 103-109.
[19] 任丽娟, 杨广林, 陈文静, 等. 茯苓酸调节Nrf2/Keap1/ARE信号通路改善脂多糖诱导肺泡上皮细胞氧化应激损伤研究[J]. 中国药师, 2022, 25(9): 1525-1530.
[20] 杨芳, 刘宝贵, 庞洋, 等. 高良姜素通过激活Nrf2信号通路减轻低氧/复氧诱导的心肌细胞损伤[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(4): 459-469.
[21] 陶卉, 段晓宇, 刘筱, 等. Nrf2/HO-1通路通过调控内质网应激改善小鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤的作用研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(3): 296-300.
[22] TIAN H, XIONG Y H, ZHANG Y, et al. Activation of NRF2/FPN1 pathway attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats by regulating iron homeostasis and ferroptosis[J]. Cell Stress Chaperones, 2021, 27(2): 149-164.
[23] TIAN R, GUAN X, QIAN H, et al. Restoration of NRF2 attenuates myocardial ischemia reperfusion injury through mediating microRNA-29a-3p/CCNT2 axis[J]. Biofactors, 2021, 47(3): 414-426.
[24] 桑晶,李璐,姜洁,等. 茯苓酸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响机制研究[J]. 局解手术学杂志,2023,32(10):859-864.
[25] 王评, 彭晓洪, 黄亚秀, 等. 茯苓四逆汤对脓毒症大鼠心肌损伤及免疫麻痹的干预作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27(1): 88-91.

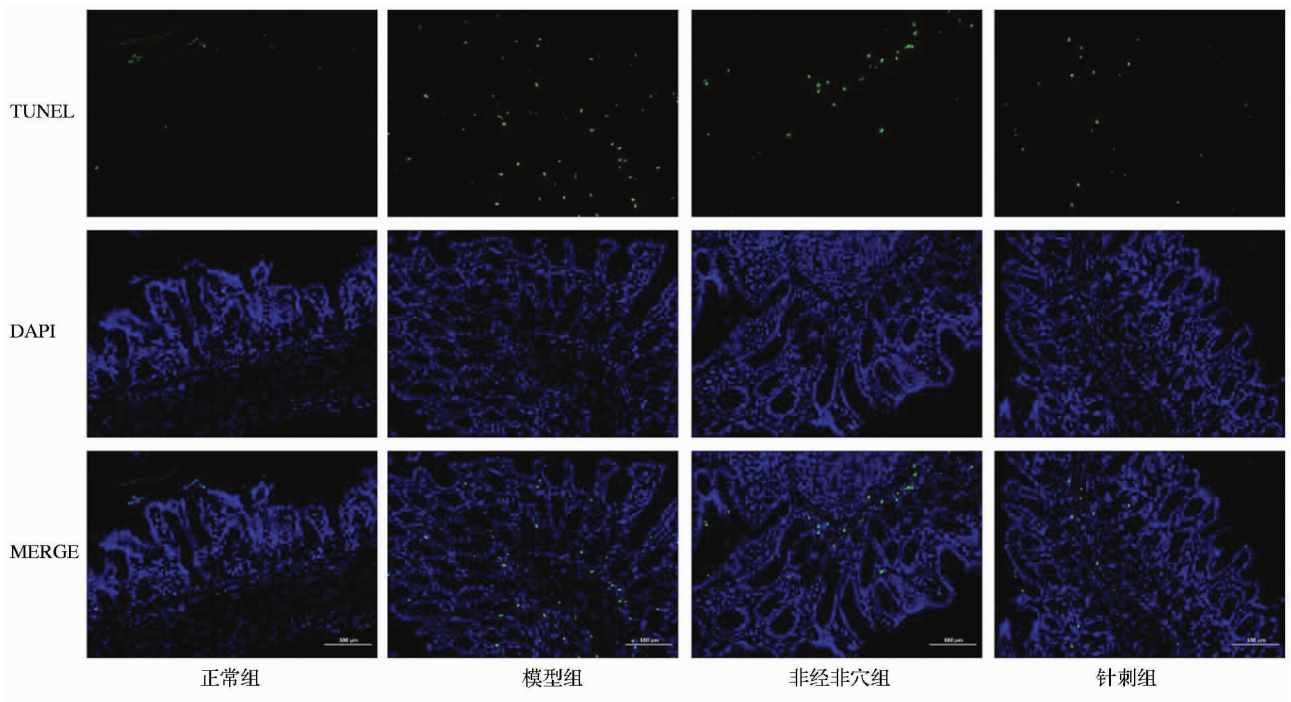
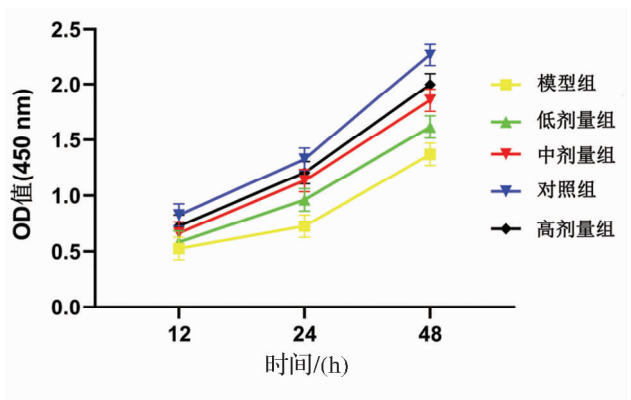


图 6　各组大鼠结肠上皮黏膜细胞凋亡情况(200 ×)

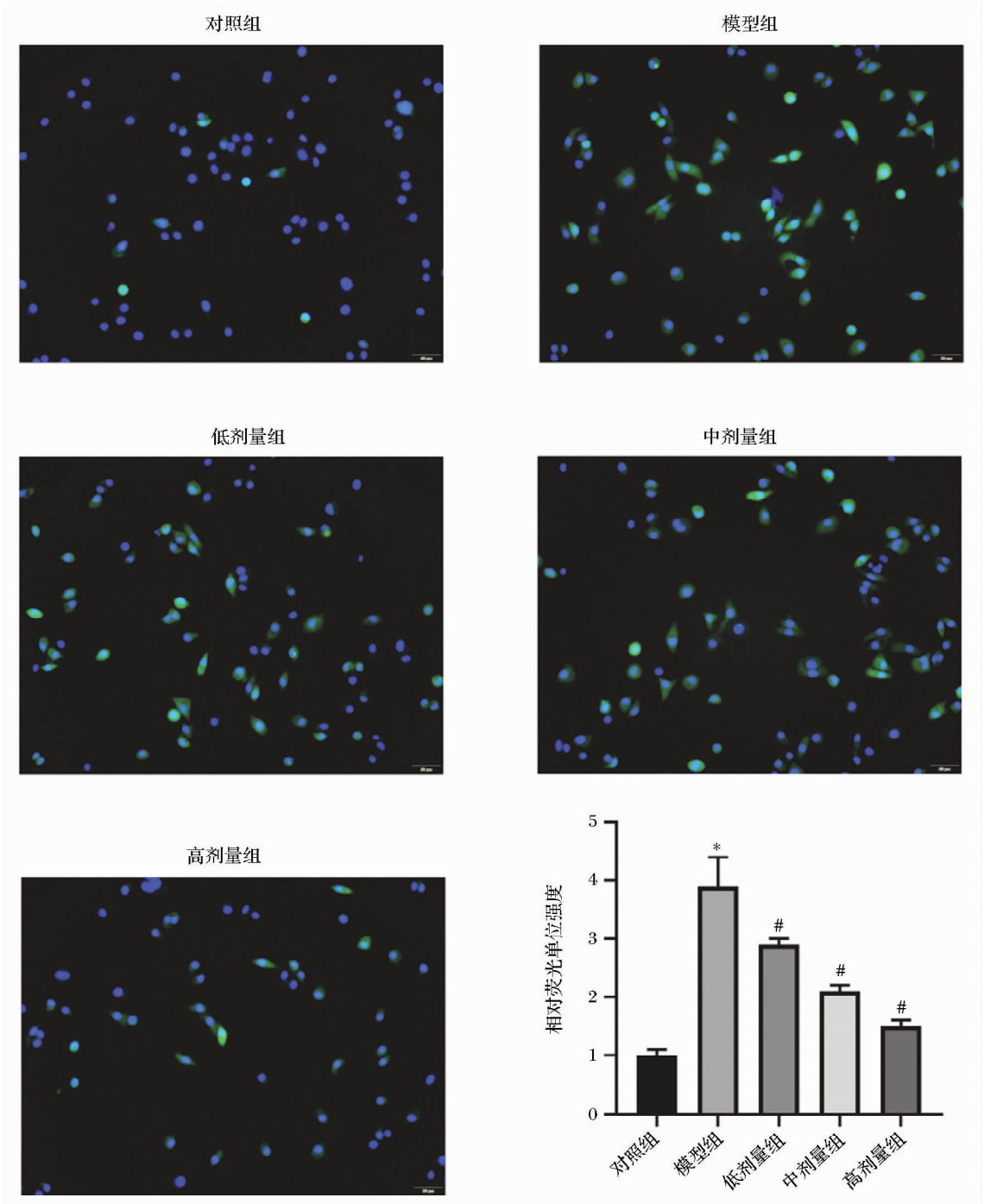
茯苓多糖通过抑制炎症和氧化应激改善阿霉素诱导的心肌细胞损伤

(正文见 239 – 243 页)



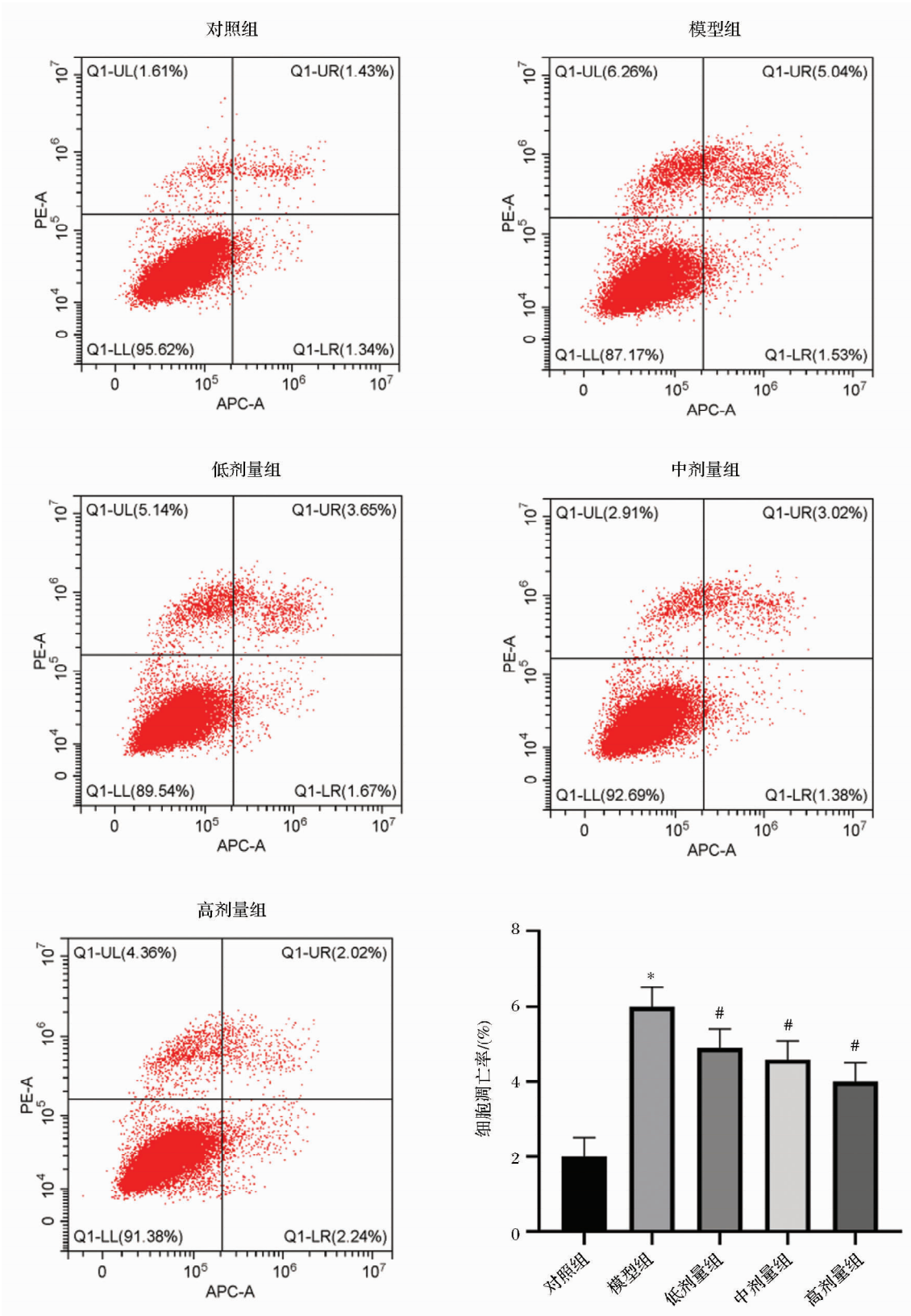
注：* 与对照组比较，$P < 0.05$；# 与模型组比较，$P < 0.05$。

图 1　各组 AC16 细胞增殖能力比较



注：* 与对照组比较，$P<0.05$；#与模型组比较，$P<0.05$。

图 3 各组 AC16 细胞中 ROS 水平（200 ×）



注：* 与对照组比较，$P<0.05$；# 与模型组比较，$P<0.05$。

图 4 各组 AC16 细胞的凋亡率比较