芍药苷调节 IL－6/STAT3 信号通路对多柔比星致心肌损伤大鼠心脏的保护作用*

谢月敏[1]，韩爱子[2]，陈乾[1]，刘夏明[3]，郭铭[1]，郭艳红[2]✉，周苔花[4]

1. 邯郸市中心医院中医康复科，河北 邯郸 056000；2. 邯郸市中心医院心血管内五科，河北 邯郸 056000；
3. 邯郸市中心医院老年病科，河北 邯郸 056000；4. 江南大学附属医院老年病科，江苏 无锡 530031

摘要：目的：基于白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）/信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号通路探讨芍药苷（peoniflorin，PF）发挥心脏保护作用的机制。方法：将 60 只 SD 大鼠随机分为对照组、多柔比星（doxorubicin，DOX）组、PF 高剂量组（28 mg·kg^{-1}）、PF 低剂量组（14 mg·kg^{-1}）、PF 高剂量（28 mg·kg^{-1}）＋colivelin（1.4 mg·kg^{-1}）组，每组 12 只。除对照组外，其余大鼠腹腔注射 DOX（2.5 mg·kg^{-1}）构建心肌损伤模型，同时干预 3 周。采用小动物超声检测大鼠心功能，包括左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左室舒张末期内径（left ventricular end－diastolic diameter，LVDD）、左心室短轴缩短率（left ventricular fractional shortening，LVFS）、左室收缩末期内径（left ventricular end－systolic diameter，LVDS）；HE 染色观察心肌组织病理形态；ELISA 检测血清或心肌组织肌酸激酶同工酶 MB（creatine kinase－MB，CK－MB）、心肌肌钙蛋白Ⅰ（cardiac troponin Ⅰ，cTnI）、IL－1β、IL－6 及过氧化氢酶（catalase，CAT）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平；Western blot 检测心肌组织 IL－6、STAT3、p－STAT3 蛋白表达水平。结果：（1）与对照组比较，DOX 组大鼠心肌组织病理损伤明显，LVDD、LVDS、血清 CK－MB、cTnI、IL－1β、IL－6、MDA 水平及心肌组织 IL－1β、IL－6、MDA 水平、IL－6 蛋白表达水平与 p－STAT3/STAT3 比值均显著升高（$P<0.05$），LVEF、LVFS、血清与心肌组织 CAT 水平均显著降低（$P<0.05$）。（2）与 DOX 组比较，PF 高剂量组、PF 低剂量组大鼠心肌组织病理损伤均减轻，LVDD、LVDS、血清 CK－MB、cTnI、IL－1β、IL－6、MDA 水平及心肌组织 IL－1β、IL－6、MDA 水平、IL－6 蛋白表达水平与 p－STAT3/STAT3 比值均显著降低（$P<0.05$），LVEF、LVFS、血清与心肌组织 CAT 水平均显著升高（$P<0.05$）；PF 高剂量组改善效果优于 PF 低剂量组（$P<0.05$）。（3）与 PF 高剂量组比较，PF 高剂量＋colivelin 组大鼠心功能指标、病理形态及各项生化指标均向不利方向变化（$P<0.05$）。结论：PF 可通过抑制 IL－6/STAT3 信号通路，降低炎症因子表达，缓解氧化应激损伤，进而减轻 DOX 诱导的大鼠心肌损伤，发挥心脏保护作用。

关键词：芍药苷；IL－6/STAT3 信号通路；多柔比星；心肌损伤；炎症因子；氧化应激；心功能；大鼠
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.07.229
中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2026）07－1556－07

Peoniflorin Regulating IL－6/STAT3 Signaling Pathway to Protect the Hearts of Doxorubicin－Induced Myocardial Injury Rats

XIE Yuemin[1]，HAN Aizi[2]，CHEN Qian[1]，LIU Xiaming[3]，GUO Ming[1]，GUO Yanhong[2]，ZHOU Taihua[4]

1. Department of Traditional Chinese Medicine Rehabilitation，Handan Central Hospital，Handan Hebei China 056000；
2. Department of Cardiology V，Handan Central Hospital，Handan Hebei China 056000；3. Department of Geriatrics，Handan Central Hospital，Handan Hebei China 056000；4. Department of Geriatrics，The Affiliated Hospital to Jiangnan University，Wuxi Jiangsu China 530031

* **基金项目：**河北省中医药类科学研究课题计划项目（2024529）
作者简介：谢月敏（1987－），女，河北邯郸人，医学硕士，主治医师，研究方向：中医药防治心血管疾病。
✉**通信作者：**郭艳红，副主任医师，研究方向：心脑内科及危急重病。E－mail：13503109911@163.com

Abstract: Objective: To explore the mechanism by which peoniflorin (PF) exerts cardiac protective effects based on the interleukin-6 (IL-6)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway. Methods: Sixty SD rats were randomly divided into the control group, doxorubicin (DOX) group, PF high-dose group (28 mg·kg^{-1}), PF low-dose group (14 mg·kg^{-1}), and PF high-dose (28 mg·kg^{-1}) plus colivelin (1.4 mg·kg^{-1}) group, with 12 rats in each group. Except for the control group, the other rats were intraperitoneally injected with DOX (2.5 mg·kg^{-1}) to establish a myocardial injury model, while inter vention continued for 3 weeks. Small animal ultrasound was used to detect rat cardiac function, including left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVDD), left ventricular fractional shortening (LVFS), and left ventricular end-systolic diameter (LVDS); HE staining was performed to observe myocardial tissue pathological morphology; ELISA was used to detect creatine kinase-MB (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI), IL-1β, IL-6, catalase (CAT), and malondialdehyde (MDA) levels in serum or myocardial tissue; Western blot was used to detect IL-6, STAT3, and p-STAT3 protein expression levels in myocardial tissue. Results: (1) Compared with the control group, rats in the DOX group showed significant pathological damage in myocardial tissue, with LVDD, LVDS, serum CK-MB, cTnI, IL-1β, IL-6, MDA levels, as well as myocardial IL-1β, IL-6, MDA levels, IL-6 protein expression, and p-STAT3/STAT3 ratio all significantly increased ($P<0.05$), while LVEF, LVFS, serum and myocardial CAT levels were significantly decreased ($P<0.05$). (2) Compared with the DOX group, myocardial tissue pathological damage in rats of both high-dose PF and low-dose PF groups was alleviated, with LVDD, LVDS, serum CK-MB, cTnI, IL-1β, IL-6, MDA levels, as well as myocardial IL-1β, IL-6, MDA levels, IL-6 protein expression, and p-STAT3/STAT3 ratio significantly reduced ($P<0.05$), and LVEF, LVFS, serum, and myocardial CAT levels significantly increased ($P<0.05$); the improvement effect of the high-dose PF group was better than that of the low-dose PF group ($P<0.05$). (3) Compared with the high-dose PF group, the high-dose PF + colivelin group showed adverse changes in cardiac function indicators, pathological morphology, and various biochemical indices ($P<0.05$). Conclusion: PF can alleviate DOX-induced myocardial injury in rats and exert cardioprotective effects by inhibiting the IL-6/STAT3 signaling pathway, reducing the expression of inflammatory factors, and mitigating oxidative stress damage.

Key words: paeoniflorin; IL-6/STAT3 signaling pathway; doxorubicin; myocardial injury; inflammatory factor; oxidative stress; cardiac function; rat

多柔比星(doxorubicin, DOX)是临床上广泛应用的蒽醌类抗肿瘤药物,但会引发心脏毒性,导致不可逆的心肌损伤,造成严重心功能障碍甚至心力衰竭,极大地限制了临床应用和抗癌功效[1-2]。DOX 可引发心肌细胞能量代谢紊乱、氧自由基大量产生及聚集、炎症因子释放,继而导致心肌细胞凋亡与心肌组织炎症反应,通过增强抗氧化能力并减轻炎症可有效缓解 DOX 诱导的心肌损伤[3-4]。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是重要的炎症调控因子,可激活信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路,继而引发一系列炎症反应[5]。敲低心肌细胞中的 STAT3 可逆转达格列净对 DOX 诱导的细胞凋亡和活性氧的保护作用[6],白细胞介素-6 信号转导因子(interleukin-6 signal transducer, IL6ST)是细胞因子受体家族成员,可介导 IL-6 等配体启动细胞内信号传递,激活 IL6ST/JAK2/STAT3 信号通路,可降低线粒体活性氧,恢复自噬,拮抗 DOX 诱导的心肌细胞损伤[7],由此推测 IL-6/STAT3 信号通路可能是防治 DOX 所致心肌损伤的作用靶点。

芍药苷(peoniflorin, PF)是从中药芍药根中提取的单萜苷类化合物,具有抗炎、抗氧化、心脏保护和神经保护等药理功效,可通过抑制氧化应激和心肌细胞凋亡而减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤,并缓解心律失常症状[8-9]。PF 不仅能改善顺铂诱导的心功能障碍、减轻心肌细胞损伤,还能通过减少 miR-1 表达抑制 DOX 诱导的心肌细胞凋亡[10-11]。PF 还可通过抑制 STAT3 信号通路从而缓解视网膜静脉阻塞小鼠的视网膜病变[12]。基于此,本研究探讨 PF 调节 IL-6/STAT3 信号通路对 DOX 所致心肌损伤大鼠心脏的保护作用。

1　材料

1.1　动物　SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,6~7 周龄,体质量 210~240 g,购自无锡欣润生物科技有限公司,许可证号:SYXK(苏)2021-006。动物饲养于江南大学附属医院动物实验室,每笼不超过 5 只,温度 22~26 ℃,湿度 50%~60%,明暗各 12 h 交替,自由饮水和进食。本实验获得江南大学附属医院医学伦理委员会批准,伦理审批号:20230715。

1.2　药物与试剂　DOX(含量≥99.5%,浙江海正药业股份有限公司,批号:170401);PF(含量 94.6%,中国食品药品检定研究院,批号:110736-202145);STAT3 激活剂 colivelin(含量 96.56%,美

国 TargetMol 公司，批号：143955）；大鼠 IL－1β ELISA 试剂盒、IL－6 ELISA 试剂盒、肌酸激酶同工酶 MB（creatine kinase－MB，CK－MB）ELISA 试剂盒、心肌肌钙蛋白 I（cardiac troponin I，cTnI）ELISA 试剂盒、HRP 标记二抗（驴抗兔）、兔源抗大鼠 IL－6 抗体、p－STAT3 抗体、STAT3 抗体、GAPDH 抗体、HE 染色试剂盒［艾博抗（上海）贸易有限公司］；大鼠过氧化氢酶（catalase，CAT）检测试剂盒、丙二醛（malondialdehyde，MDA）检测试剂盒（南京建成生物工程研究所）。

1.3　仪器　Vevo ® 3100 型小动物彩色多普勒超声实时影像系统（加拿大 VisualSonics 公司）；HistoCore MULTICUT 型轮转式半自动切片机、Aperio VERSA 型生物病理显微镜（上海徕卡显微系统贸易有限公司）；SpectraMax M5/M5e 型酶标仪（北京悦昌行科技有限公司）；1703935 型电泳转印芯模块、1658001 型小型垂直电泳槽、1645050 型基础电源（美国 Bio－Rad 公司）。

2　方法

2.1　药物制备　DOX 溶于生理盐水，配制质量浓度为 0.25 g·L^{-1}的溶液。colivelin 溶于生理盐水，配制质量浓度为 1.4 g·L^{-1}的溶液。PF 溶于生理盐水，配制质量浓度为 1.4 g·L^{-1}和 2.8 g·L^{-1}的溶液。

2.2　分组、造模及干预　将 60 只 SD 大鼠随机分为对照组、DOX 组、PF 高剂量组（28 mg·kg^{-1}）、PF 低剂量组（14 mg·kg^{-1}）、PF 高剂量（28 mg·kg^{-1}）＋colivelin（1.4 mg·kg^{-1}）组，每组 12 只。除对照组外，其余大鼠腹腔注射 DOX（2.5 mg·kg^{-1}），每周 3 次，构建心肌损伤模型[13]。若病理结果显示，大鼠心肌纤维明显排列紊乱，心肌细胞变性坏死，心功能指标明显异常，提示造模成功[14－16]。造模时，药物组大鼠以相应剂量腹腔注射 PF 和 colivelin，对照组大鼠腹腔注射等体积生理盐水，每日 1 次，连续 3 周。

2.3　心功能检测　末次干预后 24 h，采用小动物彩色多普勒超声实时影像系统经胸行超声检查，检测大鼠左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左室舒张末期内径（left ventricular end－diastolic diameter，LVDD）、左心室短轴缩短率（left ventricular fractional shortening，LVFS）、左室收缩末期内径（left ventricular end－systolic diameter，LVDS）。

2.4　样本制备　大鼠在心功能检测后用乙醚麻醉，断尾取静脉血约 1.5 mL，4 ℃、2 000 r·min^{-1}离心 15 min，分离血清，－20 ℃保存备用。断头处死大鼠，开胸取心脏，取约 0.5 g 心肌组织，RAPI 裂解液中充分研磨，4 ℃、3 000 r·min^{-1}离心 20 min，取上清，BCA 法测定浓度，－20 ℃保存备用；剩余心肌组织制备 1.5 cm×1.0 cm×1.5 cm 样本，10% 甲醛固定。

2.5　HE 染色　取 10% 甲醛固定的心肌组织，30% 蔗糖脱水，二甲苯透明，石蜡包埋，轮转式半自动切片机切片，二甲苯脱蜡后水化，行 HE 染色，蒸馏水漂洗后铺片、封片，显微镜下观察心肌组织病理学变化。

2.6　血清及心肌组织指标检测　取 0.5 mL 大鼠血清样本，按照试剂盒说明书采用硫代巴比妥法检测 CAT、MDA 水平；采用 ELISA 法检测血清 CK－MB、cTnI、IL－6、IL－1β 水平。取适量大鼠心肌组织，采用上述方法检测 CAT、MDA、IL－6、IL－1β 水平。

2.7　Western blot　取大鼠心肌组织蛋白样本与等体积上样缓冲液混合，煮沸变性。取 15 μg 总蛋白上样，120 V 恒压电泳，湿式电转至 PVDF 膜，脱脂牛奶封闭。加入 IL－6、STAT3、p－STAT3、GAPDH 一抗，4 ℃孵育过夜，HRP 标记二抗室温孵育，化学发光试剂显影。以 GAPDH 为内参蛋白，计算 IL－6、STAT3、p－STAT3 相对表达量及 p－STAT3/STAT3 比值。

2.8　统计学方法　采用 SPSS 26.0 软件分析数据，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。若数据服从正态分布，多组间比较行单因素方差分析，两两比较行 *SNK－q* 检验；否则，采用非参数检验。$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　PF 对心肌损伤大鼠心功能的影响　与对照组比较，DOX 组大鼠 LVDD、LVDS 水平升高（$P<0.05$），LVEF、LVFS 水平降低（$P<0.05$）；与 DOX 组比较，PF 高剂量组、PF 低剂量组大鼠 LVDD、LVDS 水平降低（$P<0.05$），LVEF、LVFS 水平升高（$P<0.05$）；与低剂量组比较，PF 高剂量组大鼠 LVDD、LVDS 水平降低（$P<0.05$），LVEF、LVFS 水平升高（$P<0.05$）；与 PF 高剂量组比较，PF 高剂量＋colivelin 组大鼠 LVDD、LVDS 水平升高（$P<0.05$），LVEF、LVFS 水平降低（$P<0.05$），见表 1。

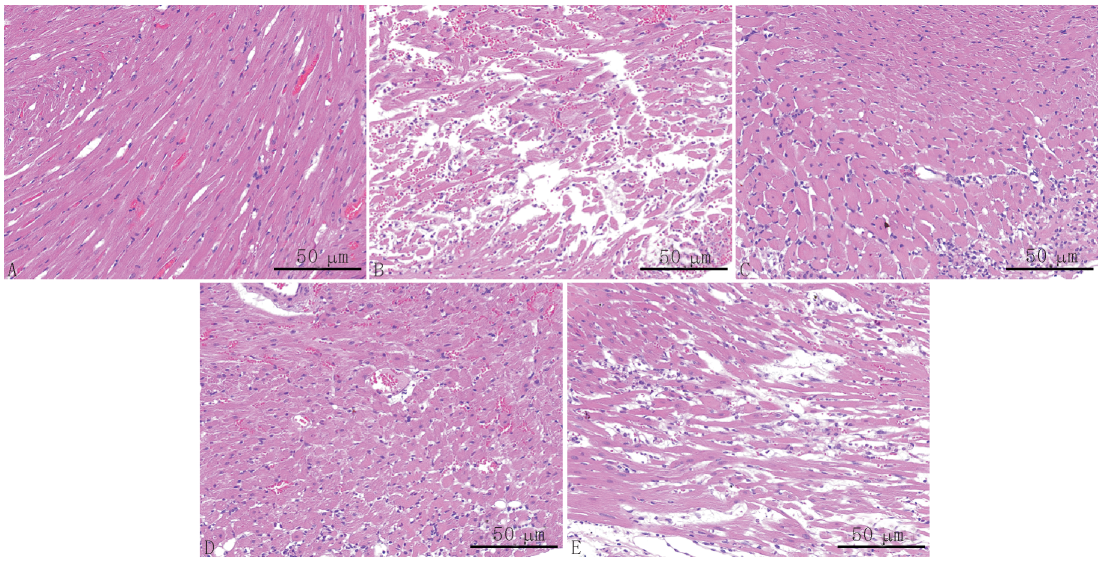
表 1　各组大鼠 LVEF、LVFS、LVDD、LVDS 水平比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF/%	LVFS/%	LVDD(d/mm)	LVDS(d/mm)
对照组	12	82.36 ± 4.61	46.07 ± 4.54	21.20 ± 0.78	12.87 ± 0.63
DOX 组	12	60.48 ± 3.13[a]	24.31 ± 3.02[a]	27.91 ± 1.26[a]	18.02 ± 1.02[a]
PF 低剂量组	12	69.72 ± 3.56[b]	33.92 ± 3.43[b]	24.86 ± 0.97[b]	15.54 ± 0.80[b]
PF 高剂量组	12	80.11 ± 4.05[bc]	43.68 ± 4.10[bc]	21.63 ± 0.85[bc]	13.16 ± 0.71[bc]
PF 高剂量 + colivelin 组	12	62.04 ± 3.04[d]	25.10 ± 3.13[d]	27.14 ± 1.03[d]	17.75 ± 0.94[d]

注：与对照组比较，aP < 0.05；与 DOX 组比较，bP < 0.05；与 PF 低剂量组比较，cP < 0.05；与 PF 高剂量组比较，dP < 0.05。

3.2　PF 对心肌损伤大鼠心肌组织病理形态的影响

HE 染色显示，对照组大鼠心肌纤维排列整齐、边界清晰，未见炎症细胞浸润，细胞结构正常；DOX 组大鼠心肌组织发生明显病理损伤：心肌细胞坏死，心肌纤维断裂且排列紊乱，可见炎症细胞浸润；PF 高剂量组、PF 低剂量组大鼠心肌组织病理损伤较 DOX 组减轻，且 PF 高剂量组减轻程度更明显；与 PF 高剂量组比较，PF 高剂量 + colivelin 组大鼠心肌组织病理损伤加重，见图 1。



注：A：对照组；B：DOX 组；C：PF 低剂量组；D：PF 高剂量组；E：PF 高剂量 + colivelin 组。

图 1　各组大鼠心肌组织病理染色图(HE，200 ×)

3.3　PF 对心肌损伤大鼠心肌损伤标志物的影响

与对照组比较，DOX 组大鼠血清 CK－MB、cTnI 水平升高(P < 0.05)；与 DOX 组比较，PF 高剂量组、PF 低剂量组大鼠血清 CK－MB、cTnI 水平降低(P < 0.05)；与低剂量组比较，PF 高剂量组大鼠血清 CK－MB、cTnI 水平降低(P < 0.05)；与 PF 高剂量组比较，PF 高剂量 + colivelin 组大鼠血清 CK－MB、cTnI 水平升高(P < 0.05)，见表 2。

3.4　PF 对心肌损伤大鼠氧化应激、炎症因子的影响

血清：与对照组比较，DOX 组大鼠血清 IL－1β、IL－6、MDA 水平升高(P < 0.05)，CAT 水平降低(P < 0.05)；与 DOX 组比较，PF 高剂量组、PF 低剂量组大鼠血清 IL－1β、IL－6、MDA 水平降低(P < 0.05)，CAT 水平升高(P < 0.05)；与低剂量组比较，PF 高剂量组大鼠血清 IL－1β、IL－6、MDA 水平降低(P < 0.05)，CAT 水平升高(P < 0.05)；与 PF 高剂量组比较，PF 高剂量 + colivelin 组大鼠血清 IL－1β、IL－6、MDA 水平升高(P < 0.05)，CAT 水平降低(P < 0.05)，见表 3。

表 2　各组大鼠血清 CK－MB、cTnI 水平比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK－MB/kU · L^{-1}	cTnI(ρ/μg · L^{-1})
对照组	12	34.26 ± 9.12	0.57 ± 0.15
DOX 组	12	158.42 ± 17.35[a]	6.32 ± 0.42[a]
PF 低剂量组	12	97.73 ± 13.52[b]	3.45 ± 0.27[b]
PF 高剂量组	12	38.15 ± 9.64[bc]	0.71 ± 0.18[bc]
PF 高剂量 + colivelin 组	12	152.36 ± 15.16[d]	6.01 ± 0.39[d]

注：与对照组比较，aP < 0.05；与 DOX 组比较，bP < 0.05；与 PF 低剂量组比较，cP < 0.05；与 PF 高剂量组比较，dP < 0.05。

表 3　各组大鼠血清 IL－1β、IL－6、CAT、MDA 水平比较　　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL－1β(ρ/ng·L^{-1})	IL－6(ρ/ng·L^{-1})	CAT/U·mL^{-1}	MDA(c/mol·L^{-1})
对照组	12	40.26±5.10	52.63±10.62	5.90±0.56	1.94±0.36
DOX 组	12	98.75±9.46[a]	167.14±19.14[a]	1.78±0.32[a]	6.13±0.60[a]
PF 低剂量组	12	71.30±7.25[b]	114.28±14.35[b]	3.65±0.41[b]	4.07±0.43[b]
PF 高剂量组	12	44.82±5.39[bc]	57.49±11.26[bc]	5.42±0.53[bc]	2.20±0.39[bc]
PF 高剂量＋colivelin 组	12	93.64±8.91[d]	161.22±17.46[d]	2.02±0.34[d]	5.86±0.52[d]

注：与对照组比较，aP<0.05；与 DOX 组比较，bP<0.05；与 PF 低剂量组比较，cP<0.05；与 PF 高剂量组比较，dP<0.05。

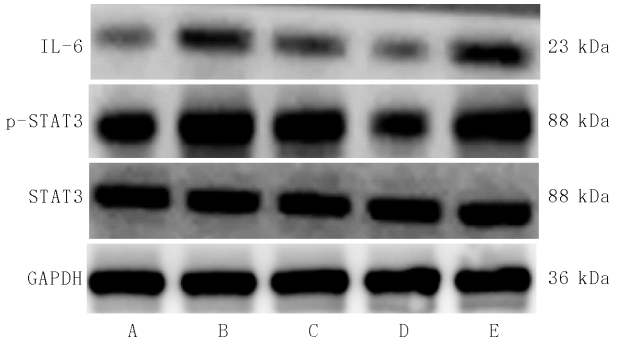
心肌组织：与对照组比较，DOX 组大鼠心肌 IL－1β、IL－6、MDA 水平升高(P<0.05)，CAT 水平降低(P<0.05)；与 DOX 组比较，PF 高剂量组、PF 低剂量组大鼠心肌 IL－1β、IL－6、MDA 水平降低(P<0.05)，CAT 水平升高(P<0.05)；与低剂量组比较，PF 高剂量组大鼠心肌 IL－1β、IL－6、MDA 水平降低(P<0.05)，CAT 水平升高(P<0.05)；与 PF 高剂量组比较，PF 高剂量＋colivelin 组大鼠血清 IL－1β、IL－6、MDA 水平升高(P<0.05)，CAT 水平降低(P<0.05)，见表 4。

表 4　各组大鼠心肌组织 IL－1β、IL－6、CAT、MDA 水平比较　　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL－1β/ng·g^{-1}	IL－6/ng·g^{-1}	CAT/U·mg^{-1}	MDA/mol·g^{-1}
对照组	12	59.86±9.38	70.86±18.34	7.82±0.63	2.53±0.34
DOX 组	12	148.73±16.12[a]	226.31±27.82[a]	2.41±0.32[a]	8.76±0.63[a]
PF 低剂量组	12	103.52±12.05[b]	147.52±23.90[b]	4.93±0.46[b]	5.80±0.49[b]
PF 高剂量组	12	64.31±9.63[bc]	76.72±19.05[bc]	7.50±0.59[bc]	2.79±0.37[bc]
PF 高剂量＋colivelin 组	12	142.95±14.13[d]	218.40±26.48[d]	2.61±0.41[d]	8.42±0.52[d]

注：与对照组比较，aP<0.05；与 DOX 组比较，bP<0.05；与 PF 低剂量组比较，cP<0.05；与 PF 高剂量组比较，dP<0.05。

3.5　PF 对心肌损伤大鼠 IL－6/STAT3 信号通路的影响　Western blot 显示，与对照组比较，DOX 组大鼠心肌组织 IL－6 蛋白表达水平与 p－STAT3/STAT3 比值升高(P<0.05)；与 DOX 组比较，PF 高剂量组、PF 低剂量组大鼠心肌组织 IL－6 蛋白表达水平与 p－STAT3/STAT3 比值降低(P<0.05)；与低剂量组比较，PF 高剂量组大鼠心肌组织 IL－6 蛋白表达水平与 p－STAT3/STAT3 比值降低(P<0.05)；与 PF 高剂量组比较，PF 高剂量＋colivelin 组大鼠心肌组织 IL－6 蛋白表达水平与 p－STAT3/STAT3 比值升高(P<0.05)，见图 2、表 5。



注：A：对照组；B：DOX 组；C：PF 低剂量组；D：PF 高剂量组；E：PF 高剂量＋colivelin 组。

图 2　各组大鼠心肌组织 IL－6、STAT3、p－STATA3 蛋白条带图

表 5　各组大鼠心肌组织 IL－6、p－STAT3/STAT3 水平比较　　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL－6/GAPDH	p－STAT3/STAT3
对照组	12	0.23±0.07	0.07±0.02
DOX 组	12	1.27±0.15[a]	0.89±0.10[a]
PF 低剂量组	12	0.76±0.10[b]	0.48±0.05[b]
PF 高剂量组	12	0.25±0.08[bc]	0.09±0.01[bc]
PF 高剂量＋colivelin 组	12	1.24±0.11[d]	0.86±0.07[d]

注：与对照组比较，aP<0.05；与 DOX 组比较，bP<0.05；与 PF 低剂量组比较，cP<0.05；与 PF 高剂量组比较，dP<0.05。

4　讨论

DOX 作为一种抗肿瘤药物，可诱发心肌组织损伤、心功能障碍及心力衰竭等严重不良反应，明显降低治疗效果，因此寻找可缓解 DOX 心脏毒性的方法对改善肿瘤患者预后具有重要临床意义[17－18]。氧化应激、炎症反应引发的心肌组织病理损伤与心肌细胞凋亡是 DOX 产生心脏毒性的病理基础，氧化应激是 DOX 诱导心力衰竭的主要机制，持续的炎症会加剧左心室功能障碍、细胞增殖和心脏肥厚，因而防治 DOX 所致心肌损伤的关键是抑制氧化应激与炎症反应[19－21]。中医药在防治化疗药物所致心肌损伤方面具有显著疗效[22]，单味中药、中药复方和中药注射剂对蒽环类化疗药导致的心脏毒性和心肌损

伤均有防治作用[23-25]。

PF 是一种天然活性化合物，具有抑制炎症和脂质过氧化、保护心脏等多种药理作用，可有效缓解脓毒症大鼠心肌组织炎症损伤[26]。PF 还可增强抗氧化酶活性，从而明显减轻心肌损伤[27]。PF 预处理可以通过激活 RISK 通路抑制心肌细胞凋亡，保护心肌组织免受损伤[9]。PF 对 2 型糖尿病大鼠和病毒性心肌炎小鼠的心肌损伤均有改善作用[28-29]，推测 PF 可能对 DOX 诱导的心肌损伤具有改善作用，但作用机制尚不清楚。

研究表明，炎症因子参与 DOX 诱导的心肌损伤，抑制 IL-1β、IL-6 表达在减轻 DOX 诱导的心肌损伤中起重要作用[30]。DOX 可直接诱导氧化应激，通过 MDA 引起心肌氧化损伤；此外，DOX 可使 CAT 活性降低，进而减弱心肌细胞的抗氧化能力[31]。本研究中，DOX 腹腔注射可引发大鼠心肌组织发生明显病理损伤，以不同剂量 PF 处理后可明显减轻其病理变化。此外，PF 可减轻 DOX 诱导的心肌组织氧化应激与炎症损伤，具有心脏保护作用，且 PF 剂量越高，保护作用越强。

IL-6/STAT3 信号通路是机体重要的炎症调控途径，可介导细菌感染、缺血再灌注等引发的组织炎症性疾病的发生发展[5-6]。IL-6 表达和 STAT3 磷酸化的降低可抑制脂多糖所致炎症反应，进而对炎症性贫血发挥潜在治疗作用[32]。IL-6/STAT3 信号通路激活可加剧血管紧张素Ⅱ诱导的心脏损伤[33]。心肌组织 IL-6 水平升高与 DOX 诱导的小鼠心脏损伤相关[34]，骨形态发生蛋白 10 通过调节 STAT3 信号通路减轻 DOX 引起的心功能障碍和心脏损伤[35]。PF 通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路提高小鼠存活率，降低结肠炎组织学评分，减少结肠肿瘤的体积和数量[36]。PF 可改善过敏性哮喘，抑制 1-氯-2,4-二硝基苯刺激的树突状细胞的 Th17 分化[37]。

本研究表明，DOX 腹腔注射可造成大鼠心肌组织 IL-6 蛋白表达水平与 p-STAT3/STAT3 比值升高；以 PF 处理 DOX 诱导的心肌损伤大鼠，可明显改善 IL-6、STAT3 蛋白变化；以 PF 联合 STAT3 激活剂 colivelin 处理 DOX 诱导的心肌损伤大鼠，可减弱 PF 单独处理对炎症与氧化应激的抑制作用，削弱 PF 单独处理对心肌组织损伤的减轻作用和对心功能的改善作用，最终逆转 PF 单独处理的心脏保护作用。

综上所述，PF 可通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路，降低炎症因子表达，缓解氧化应激损伤，进而减轻 DOX 诱导的大鼠心肌损伤，发挥心脏保护作用。

参考文献：

[1] Ozcan M, Guo Z, Valenzuela Ripoll C, et al. Sustained alternate-day fasting potentiates doxorubicin cardiotoxicity[J]. Cell Metab, 2023, 35(6): 928-942.

[2] Feng J, Wu Y Q. Endothelial-to-mesenchymal transition: potential target of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2023, 23(3): 231-246.

[3] Dulf P L, Mocan M, Coada C A, et al. Doxorubicin-induced acute cardiotoxicity is associated with increased oxidative stress, autophagy, and inflammation in a murine model[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2023, 396(6): 1105-1115.

[4] Fang G Y, Li X C, Yang F Y, et al. Galangin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase 1 signaling pathway to suppress oxidative stress and inflammation[J]. Phytother Res, 2023, 37(12): 5854-5870.

[5] 李艳伟，崔巍，李玉强，等. lncRNA GAS5 与 JAK1/STAT3 信号通路对大鼠心肌细胞缺氧损伤影响[J]. 锦州医科大学学报，2022，43(4)：26-32.

[6] Chang W T, Shih J Y, Lin Y W, et al. Dapagliflozin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by restoring STAT3[J]. Arch Toxicol, 2022, 96(7): 2021-2032.

[7] Li W B, Qu X N, Kang X P, et al. Silibinin eliminates mitochondrial ROS and restores autophagy through IL6ST/JAK2/STAT3 signaling pathway to protect cardiomyocytes from doxorubicin-induced injury[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 929: 175153.

[8] 李玉龙，闫春英，吕颐菲，等. 芍药苷对溃疡性结肠炎大鼠肠道屏障功能和 ERK 信号通路的影响[J]. 现代生物医学进展，2022，22(15)：2829-2835.

[9] Ma H E, Hao J P, Liu H H, et al. Peoniflorin preconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting myocardial apoptosis: risk pathway involved[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2022, 194(3): 1149-1165.

[10] 张诗捷，田瑞琦，丁银川，等. 基于 ERK/p38 MAPK 信号通路探讨芍药苷对顺铂诱导大鼠心功能障碍及心肌细胞损伤的影响[J]. 中国现代应用药学，2024，41(11)：1476-1483.

[11] Li J Z, Tang X N, Li T T, et al. Peoniflorin inhibits doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis by downregulating microRNA-1 expression[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(6): 2407-2412.

[12] Kong L C, Li J J, Yang Y Q, et al. Paeoniflorin alleviates the progression of retinal vein occlusion via inhibiting hypoxia inducible factor-1α/vascular endothelial growth factor/STAT3 pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 13622-13631.

[13] Wang Y Y, Liao J, Luo Y L, et al. Berberine alleviates doxorubicin-induced myocardial injury and fibrosis by e-

liminating oxidative stress and mitochondrial damage via promoting nrf－2 pathway activation[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(4):3257.

[14]黄文蔚,洪李锋,郭璠,等. 罗汉果皂苷对阿霉素心肌损伤大鼠氧化应激和凋亡调节作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(6):39－42.

[15]Wu F B,Ye B H,Wu X D,et al. Paeoniflorin on rat myocardial ischemia reperfusion injury of protection and mechanism research[J]. Pharmacology,2020,105(5/6):281－288.

[16]Zhong Y,Huang T,Huang J W,et al. The HDAC10 instructs macrophage M2 program via deacetylation of STAT3 and promotes allergic airway inflammation[J]. Theranostics,2023,13(11):3568－3581.

[17]Wu L,Wang L T,Du Y X,et al. Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin－induced cardiotoxicity[J]. Trends Pharmacol Sci,2023,44(1):34－49.

[18]Kuang Z Y,Wu J Y,Tan Y,et al. microRNA in the diagnosis and treatment of doxorubicin－induced cardiotoxicity[J]. Biomolecules,2023,13(3):568.

[19]Li W,Lv M,Zhang T T,et al. Peptide characterization of bovine myocardium hydrolysates and its ameliorative effects on doxorubicin－induced myocardial injury in H9c2 cells and in mice[J]. J Agric Food Chem,2023,71(40):14562－14574.

[20]Yuan Hsieh D J,Islam M N,Kuo W W,et al. A combination of isoliquiritigenin with *Artemisia argyi* and *Ohwia caudata* water extracts attenuates oxidative stress,inflammation,and apoptosis by modulating Nrf2/Ho－1 signaling pathways in SD rats with doxorubicin－induced acute cardiotoxicity[J]. Environ Toxicol,2023,38(12):3026－3042.

[21]Cheng F Z,Jiang W L,Xiong X S,et al. Ethanol extract of Chinese hawthorn (*Crataegus pinnatifida*) fruit reduces inflammation and oxidative stress in rats with doxorubicin－induced chronic heart failure[J]. Med Sci Monit,2020,26:e926654.

[22]孔一帆,卫晓红,张迪,等. 基于 CiteSpace 对中医药治疗蒽环类所致心脏毒性的可视化分析[J]. 中草药,2023,54(19):6400－6412.

[23]Zhang Q L,Zhang Y P,Xie B X,et al. Resveratrol activation of SIRT1/MFN2 can improve mitochondria function,alleviating doxorubicin－induced myocardial injury[J]. Cancer Innov,2023,2(4):253－264.

[24]Li W L,Zhang Y W,Wang X P,et al. Qishen granule protects against doxorubicin－induced cardiotoxicity by coordinating MDM2－p53－mediated mitophagy and mitochondrial biogenesis[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:4344677.

[25]Zhou P,Gao G,Zhao C C,et al. In vivo and in vitro protective effects of Shengmai injection against doxorubicin－induced cardiotoxicity[J]. Pharm Biol,2022,60(1):638－651.

[26]洪秀芳,李莉,杨舟鑫,等. 芍药苷干预对脓毒症大鼠心肌损伤的影响[J]. 中华内科杂志,2022,61(6):652－658.

[27]Wang S J,Jia D,Lu H M,et al. Paeoniflorin improves myocardial injury via p38 MAPK/NF－KB p65 inhibition in lipopolysaccharide－induced mouse[J]. Ann Transl Med,2021,9(18):1449.

[28]李姗姗,田春雨,张国伟,等. 芍药苷对 2 型糖尿病模型大鼠心肌损伤的改善作用及机制研究[J]. 中国药房,2021,32(23):2846－2853.

[29]陈家显,陈磊,张远生,等. 芍药苷通过抑制 NLRP3 炎症小体活化减轻病毒性心肌炎小鼠心肌损伤[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(20):2485－2489.

[30]王芳娟,龙雪蛟,张梦洁. 鸢尾素有效降低阿霉素诱导心肌损伤大鼠炎症反应和心肌细胞凋亡[J]. 免疫学杂志,2021,37(10):837－844.

[31]Al－Salam S,Kandhan K,Sudhadevi M,et al. Nootkatone ameliorates doxorubicin induced myocardial injury through modulation of NF－κB signals and oxidative stress[J]. Cell Physiol Biochem,2022,56(4):401－417.

[32]Li Z D,Geng M Y,Dou S R,et al. Caffeine decreases hepcidin expression to alleviate aberrant iron metabolism under inflammation by regulating the IL－6/STAT3 pathway[J]. Life (Basel),2022,12(7):1025.

[33]Chen D D,Li Z,Bao P Q,et al. Nrf2 deficiency aggravates Angiotensin II－induced cardiac injury by increasing hypertrophy and enhancing IL－6/STAT3－dependent inflammation[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2019,1865(6):1253－1264.

[34]Tan X,Zhang R Y,Lan M D,et al. Integration of transcriptomics,metabolomics,and lipidomics reveals the mechanisms of doxorubicin－induced inflammatory responses and myocardial dysfunction in mice[J]. Biomedecine Pharmacother,2023,162:114733.

[35]An P,Fan D,Guo Z,et al. Bone morphogenetic protein 10 alleviates doxorubicin－induced cardiac injury via signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway[J]. Bioengineered,2022,13(3):7471－7484.

[36]Si X L,Wang Y,Song B N,et al. Potential chemoprevention of paeoniflorin in colitis－associated colorectal cancer by network pharmacology,molecular docking,and in vivo experiment[J]. Chem Biodivers,2022,19(8):e202200295.

[37]Sang X N,Wan X D,Zhang H,et al. The most bioactive fraction of stir－fried Radix Paeoniae Alba regulating IL－6/STAT3 signaling pathway in allergic asthma mouse[J]. J Ethnopharmacol,2023,301:115821.

收稿日期:2026－02－20
编辑:刘凯歌