



黄芪甲苷缓解表柔比星相关心脏毒性的动物实验

栾丽娜, 朱裴钦, 何竹, 张渊, 单君, 傅宇, 黄燕, 江泉

引用本文:

栾丽娜, 朱裴钦, 何竹, 张渊, 单君, 傅宇, 黄燕, 江泉. 黄芪甲苷缓解表柔比星相关心脏毒性的动物实验[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 1006-1011.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221746>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

半夏泻心汤对大鼠乙酸型胃溃疡的保护作用

Protective effect of *Banxiaxiexin* decoction on the experimental rats with gastric ulcer caused by acetic acid

中国临床医学. 2020, 27(6): 978-982 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20202119>

实时三维超声心动图评估高剂量蒽环类药物化疗后左心室形态及收缩同步性的临床研究:5年回顾性随访

Late detection of left ventricular mechanical dyssynchrony and impaired morphology after high dose of anthracycline chemotherapy using real-time three-dimensional echocardiography: a 5-year retrospective follow-up study

中国临床医学. 2021, 28(2): 145-151 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210323>

二维纵向应变对冠心病患者经体外心脏震波治疗后左心室收缩功能变化的效果评价

Evaluation of left ventricular systolic function in patients with coronary artery disease after cardiac shock wave therapy by two-dimensional longitudinal strain

中国临床医学. 2021, 28(1): 65-69 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202393>

雷尼酸锶对骨质疏松大鼠假体骨整合的影响

Effect of strontium ranelate on osseointegration of osteoporotic rats

中国临床医学. 2020, 27(3): 433-437 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200191>

PPAR γ 激动剂对COPD大鼠炎症及血管重塑指标的影响

Effects of PPAR γ agonists on inflammation and vascular remodeling in COPD rats

中国临床医学. 2020, 27(4): 670-673 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191756>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221746

· 短篇论著 ·

黄芪甲苷缓解表柔比星相关心脏毒性的动物实验

栾丽娜^{1,2}, 朱裴钦³, 何竹¹, 张渊¹, 单君¹, 傅宇¹, 黄燕¹, 江泉^{1*}

1. 上海市浦东新区人民医院超声科, 上海 201299

2. 上海市老年医学中心心脏超声诊断科, 上海 201100

3. 上海国际旅行卫生保健中心健康评估科, 上海 200335

引用本文 栾丽娜, 朱裴钦, 何竹, 等. 黄芪甲苷改善表柔比星相关心脏毒性的动物实验[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 1006-1011. LUAN L N, ZHU P Q, HE Z, et al. Astragaloside IV alleviates epirubicin-induced cardiotoxicity in rats[J]. Chin J Clin Med, 2022, 29(6): 1006-1011.

[摘要] **目的** 探讨黄芪甲苷对表柔比星相关心脏毒性的心肌保护作用。**方法** 将24只Sprague-Dauley(SD)大鼠随机分为4组, 分别为对照组(空白溶剂+生理盐水)、模型组(空白溶剂+表柔比星)、低剂量黄芪甲苷治疗组(15 mg/kg黄芪甲苷+表柔比星)与高剂量黄芪甲苷治疗组(75 mg/kg黄芪甲苷+表柔比星), 每组6只。用药前及用药后2、4、6周对所有大鼠行超声心动图检查, 采用两因素重复测量方差分析评估大鼠心脏收缩功能变化, 评价指标包括左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、三尖瓣环收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)及右室面积变化分数(fractional area change, FAC)。用药后6周对所有大鼠心脏取材行Masson染色。**结果** 4组大鼠LVEF不存在组间、时间及组间与时间交互效应。4组大鼠TAPSE存在组间与时间交互效应($P=0.011$)。随着时间延长, 模型组大鼠TAPSE下降幅度较其余各组显著($P<0.05$)；TAPSE和FAC在4组间差异均有统计学意义($P<0.001$)。模型组大鼠TAPSE和FAC在用药后2周开始下降($P<0.05$)；低剂量黄芪甲苷治疗组FAC在用药后4周开始下降($P<0.05$)；高剂量黄芪甲苷治疗组FAC在用药后6周开始下降($P<0.05$)。Masson染色显示各组大鼠心肌内不同程度胶原纤维沉积, 与右室收缩功能受损程度匹配。**结论** 黄芪甲苷可对抗心肌纤维化、缓解表柔比星相关的心脏毒性, 高剂量疗效优于低剂量。

[关键词] 黄芪甲苷; 心脏毒性; 表柔比星; 右室收缩功能

[中图分类号] R 730.53 **[文献标志码]** A

Astragaloside IV alleviates epirubicin-induced cardiotoxicity in rats

LUAN Li-na^{1,2}, ZHU Pei-qin³, HE Zhu¹, ZHANG Yuan¹, SHAN Jun¹, FU Yu¹, HUANG Yan¹, JIANG Quan^{1*}

1. Department of Ultrasonography, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China

2. Department of Echocardiography, Shanghai Geriatric Medical Center, Shanghai 201100, China

3. Health Assessment Division, Shanghai International Travel Medical Center, Shanghai 200335, China

[Abstract] **Objective** To explore the cardioprotective effect of Astragaloside IV on epirubicin-related cardiotoxicity in rats. **Methods** Twenty-four Sprague-Dauley (SD) rats were randomly divided into four groups ($n=6$): control group (blank solvent+normal saline), model group (blank solvent+epirubicin), low-dose Astragaloside IV group (15 mg/kg Astragaloside IV+epirubicin) and high-dose Astragaloside IV group (75 mg/kg Astragaloside IV+epirubicin). All rats were examined by echocardiography before treatment and at 2, 4 and 6 weeks after treatment. Left ventricular ejection fraction (LVEF), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and fractional area change (FAC) were recorded and evaluated by two-factor repeated measures analysis of variance. The cardiac tissue slices were collected for Masson staining at 6 week after treatment. **Results** There was no significant group effect, time effect and interaction effect in LVEF. There was interaction effect in TAPSE ($P=0.011$). With the extension of time, the decrease of TAPSE in the model group was more significant than that in other groups ($P<0.05$). TAPSE and

[收稿日期] 2022-10-04

[接受日期] 2022-11-08

[基金项目] 上海市浦东新区卫生健康委员会卫生计生科研面上项目(PW2019A-27). Supported by Health and Family Planning Scientific Research Project of Shanghai Pudong New Area Health Committee (PW2019A-27).

[作者简介] 栾丽娜,硕士,副主任医师. E-mail: luanlina1@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-58981990, E-mail: 1691280787@qq.com

FAC were significantly different among the four groups ($P<0.001$). Compared with the control group, TAPSE and FAC in the model group decreased significantly at 2 week after treatment, and the FAC in the low-dose and high-dose Astragaloside IV group decreased significantly at 4 and 6 week after treatment, respectively. Masson staining showed that different degrees of collagen fiber deposition in the myocardium, matching the right ventricular systolic dysfunction according to echocardiography. **Conclusion** Astragaloside IV can improve epirubicin-induced cardiotoxicity by alleviating myocardial fibrosis, and the effect of the high-dose is better than the low-dose.

[Key Words] Astragaloside IV; cardiotoxicity; epirubicin; right ventricular systolic function

随着治疗手段的进步，癌症总死亡风险逐年下降。截至2019年，约350万例癌症患者免于死亡，较1991年下降32%^[1]。蒽环类药物是最常用的一类化疗药物，尽管在癌症治疗中取得了成功，但可能引起严重的不良反应，例如累计剂量依赖性的心脏毒性。多柔比星剂量为400、550、700 mg/m²时，药物相关心衰发生率分别为5%、26%和48%^[2-3]。

右丙亚胺是目前唯一获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于预防蒽环类药物相关心脏毒性的药物。临床建议接受累计剂量300 mg/m²多柔比星或540 mg/m²表柔比星的患者使用该药物^[4]。但是，右丙亚胺可能导致继发性恶性肿瘤，如急性髓性白血病和骨髓增生异常综合征，可能降低蒽环类药物的治疗反应率，对儿童的疗效有限且价格昂贵^[5-6]。因此，对于蒽环类药物引起的心脏毒性，须研究更有效和安全的治疗方法。

黄芪首载于《神农本草经》，具有2 000多年的药用历史，在治疗心血管疾病方面具有独特的优势，引起的不良反应较小^[7]。黄芪甲苷是黄芪的主要有效成分，具有调节免疫、缺血保护、心脏保护、抗炎等作用^[8]。本研究用表柔比星建立大鼠心肌损伤模型，观察黄芪甲苷的心肌保护作用，并探讨可能的机制。

1 材料与方法

1.1 实验药品制备 黄芪甲苷购自上海伟寰生物科技有限公司(APExBIO, B5592)；表柔比星购自上海伟寰生物科技有限公司(APExBIO, B8559)；助溶剂PEG300、DMSO、Tween-80购自上海申实生物科技有限公司。按照10%DMSO：40%PEG300：5%Tween 80：45%生理盐水比例配置空白溶液。将黄芪甲苷溶于空白溶液，分别制备1.5 mg/mL及7.5 mg/mL两种浓度

注射液，分装冷藏备用。表柔比星溶于生理盐水，制备为3 mg/mL注射液，分装冷藏备用。

1.2 实验动物与分组 Sprague-Dauley(SD)大鼠24只，SPF级，270~300 g，雄性，由上海杰思捷实验动物技术有限公司提供[动物质量合格证号：20180004049120；许可证号：SCXK(沪)2018-0004]。适应性饲养1周后启动实验，大鼠自由进食进水。

将SD大鼠随机分为对照组、模型组、低剂量黄芪甲苷治疗组(低剂量组)及高剂量黄芪甲苷治疗组(高剂量组)，每组6只。对照组：空白溶液10 mL/kg一侧腹腔注射，30 min后，对侧腹腔注射生理盐水1 mL/kg；模型组：空白溶液10 mL/kg一侧腹腔注射，30 min后，对侧腹腔注射表柔比星注射液1 mL/kg(表柔比星3 mg/kg)；低剂量组：1.5 mg/mL黄芪甲苷溶液10 mL/kg(黄芪甲苷15 mg/kg)一侧腹腔注射，30 min后，对侧腹腔注射表柔比星注射液1 mL/kg；高剂量组：7.5 mg/mL黄芪甲苷溶液10 mL/kg(黄芪甲苷75 mg/kg)一侧腹腔注射，30 min后，对侧腹腔注射表柔比星注射液1 mL/kg。4组药物注射均为每周1次，连续6周。

1.3 心脏超声检测 所有大鼠于用药前，用药后2、4、6周行超声心动图检查。异氟烷麻醉后，使用脱毛膏褪去大鼠胸前毛发，将大鼠左侧卧于加热平板上，于左、右上肢及尾部连接心电导联。采用GE E95超声设备(L8-18i-D高频探头，5.0~18.0 MHz)，留取胸骨旁左室短轴M型超声图像，采用Teichholz公式计算左心室容积，测量左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)，用于左室收缩功能的评估；留取优化右室的心尖四腔观图像，测量右室面积变化分数(fractional area change, FAC)及三尖瓣环收缩期位移(tricuspid

annular plane systolic excursion, TAPSE），用于右室收缩功能评估。

1.4 大鼠心脏组织取材 各组大鼠在用药第6周，完成超声心动图检测后，麻醉状态下用小剪刀快速剪开胸腔，取出大鼠心脏组织，立即用生理盐水冲洗心脏3次，置于纱布上吸干水后称质量。用剪刀将心脏组织剪为两部分，上层心脏组织置于通用型组织固定液，用于组织病理染色；下层心脏组织置于-80℃冻存待用。

1.5 Masson染色 取心脏组织，用4%多聚甲醛固定，脱水、包埋，制备4 μm石蜡切片。随机选取心脏切片，经梯度二甲苯梯度乙醇常规脱蜡至水，行Masson染色，脱水、透明、封片，光镜下观察心脏组织病理改变、心肌胶原沉积情况，应用ImageJ计算心肌胶原纤维阳性百分比。

1.6 统计学处理 采用SPSS 16.0统计软件包进行统计学分析，经箱线图判断，数据无异常值；经Shapiro-Wilk检验，各组数据服从正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析。采用两因素重复测量方差分析评估不同干预措施随

时间变化对大鼠LVEF、TAPSE及FAC的影响。Mauchly's球形假设检验示TAPSE满足球形假设，进行一元方差分析；LVEF及FAC不满足球形假设，采用多元方差分析。检验水准(α)为0.05。

2 结 果

2.1 大鼠心脏收缩功能变化 结果(表1)显示：4组大鼠LVEF不存在组间、时间及组间与时间交互效应。4组大鼠TAPSE不存在时间效应，组间效应、组间与时间交互效应明显($P < 0.05$)。与对照组相比，模型组TAPSE于注射药物后2周开始下降($P < 0.05$)；随着时间延长，对照组、高剂量组与低剂量组大鼠TAPSE下降幅度相仿，模型组大鼠TAPSE下降幅度较其余各组显著($P < 0.05$)。4组大鼠FAC存在组间效应、时间效应、组间与时间交互效应($P < 0.05$)。与对照组相比，模型组、低剂量组、高剂量组FAC分别于注射药物后2、4、6周开始下降($P < 0.05$)。图1示用药6周后各组心室收缩功能。

表1 大鼠心脏收缩功能的重复测量方差分析

指标	组别	基线	2周	4周	6周
LVEF/%	对照组	76.17±2.48	74.83±2.56	76.17±1.60	75.50±2.43
	模型组	74.67±2.34	76.83±1.60	74.67±2.34	75.83±1.94
	低剂量组	76.17±2.71	74.33±0.82	74.83±2.40	75.00±1.26
	高剂量组	75.50±3.21	77.33±2.94	75.33±2.48	75.83±1.47
	$F_{\text{时间}}/P$ 值		0.457/0.713		
	$F_{\text{交互}}/P$ 值		1.760/0.095		
	$F_{\text{组间}}/P$ 值		0.311/0.817		
TAPSE/mm	对照组	26.87±0.91	28.73±0.46	28.63±1.52	28.87±1.78
	模型组	26.67±3.55	25.37±1.56*	24.73±0.58*	24.30±0.91*
	低剂量组	28.60±1.16	29.17±2.66	28.83±0.36	27.30±2.01
	高剂量组	26.90±0.91	28.43±2.69	29.30±1.57	28.63±1.56
	$F_{\text{时间}}/P$ 值		0.269/0.610		
	$F_{\text{交互}}/P$ 值		4.811/0.011		
	$F_{\text{组间}}/P$ 值		25.066/<0.001		
FAC/%	对照组	40.50±7.49	41.67±12.45	40.85±3.60	41.75±2.16
	模型组	34.79±6.41	25.59±6.00*	23.47±3.19*	20.70±7.58*
	低剂量组	42.28±3.48	40.03±3.70	36.63±8.40*	29.44±5.05*
	高剂量组	38.00±10.46	36.01±7.57	38.99±7.13	33.48±7.19*
	$F_{\text{时间}}/P$ 值		10.533/<0.001		
	$F_{\text{交互}}/P$ 值		2.170/0.037		
	$F_{\text{组间}}/P$ 值		55.768/<0.001		

* $P < 0.05$ 与对照组相比。

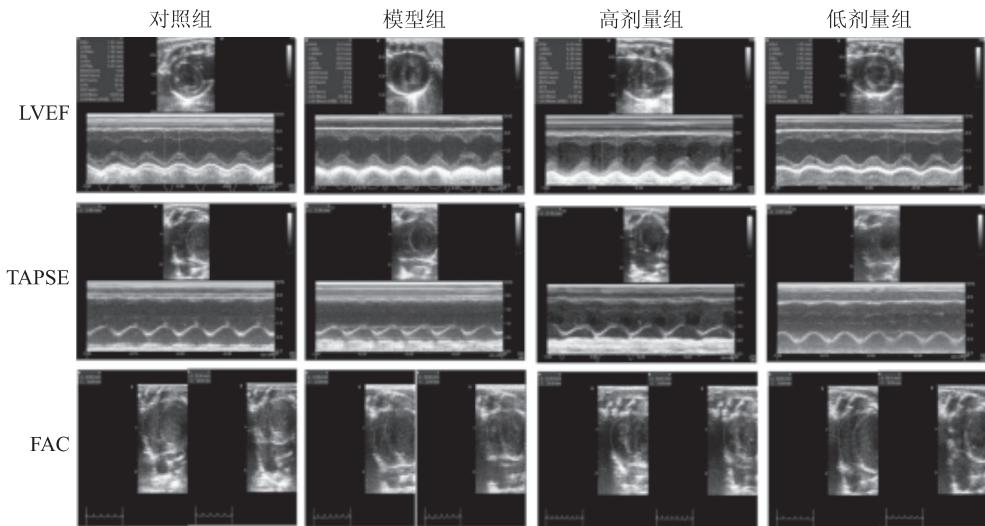


图1 超声心动图测量各组大鼠用药6周后心室收缩功能

2.2 心脏组织病理改变 各组左室心肌胶原沉积情况相似，右室心肌胶原沉积存在差异。右室 Masson 染色分析（图2）显示：模型组心肌胶原于血管向外周心肌间质延伸，低剂量与高剂量组心肌胶原沉积局限于血管周围。ImageJ 定量分析显

示，模型组、低剂量组、高剂量组、对照组右室心肌胶原纤维阳性百分比分别为（ 20.22 ± 4.88 ）%、（ 13.39 ± 6.23 ）%、（ 8.05 ± 3.13 ）%、（ 4.70 ± 2.27 ）% ($F=37.88$, $P<0.001$)。

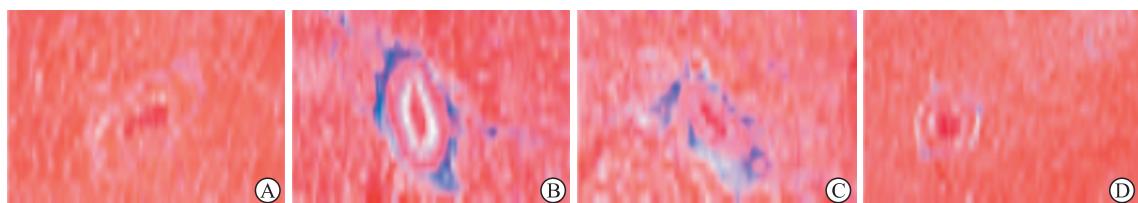


图2 各组大鼠右室 Masson 染色病理结果

A:对照组；B:模型组；C:低剂量组；D:高剂量组。Original magnification: $\times 40$ 。

3 讨 论

蒽环类药物是多种血液系统肿瘤和实体瘤联合化疗的基础药物^[9-10]。然而，蒽环类药物可引起剂量相关的心脏毒性，甚至可致患者死亡，其临床应用剂量及适用人群受到限制^[3, 11-12]。早期甚至在启动首次化疗时同步启用心脏保护药物可显著缓解蒽环类药物心脏毒性，提高其终生累计剂量^[13-15]。右丙亚胺是目前 FDA 认可的唯一心脏保护剂，但其价格昂贵，可能导致肾脏损伤及骨髓抑制，临床应用尚存争议^[4-5]。近年来，中医药防治蒽环类药物所致心脏毒性的可行性逐渐受到关注^[16]。其中，黄芪具有增强心肌收缩力、扩张血

管、增强超氧化物歧化酶活性、清除自由基、减少脂质过氧化、降低心肌耗氧量和稳定细胞膜等作用，常用于心律失常、心肌缺血及心力衰竭的治疗。此外，范颖等^[17]通过动物实验发现黄芪可能通过促进 Bcl-2、抑制 Bax 表达达到减少心肌细胞过度凋亡的作用。

本研究应用大鼠模型探讨黄芪甲苷缓解蒽环类药物心脏毒性的作用，结果显示，模型组大鼠 TAPSE 及 FAC 于表柔比星腹腔注射第 2 周时均显著下降；低剂量及高剂量黄芪甲苷组 TAPSE 改变不明显，FAC 分别于表柔比星腹腔注射第 4 周及第 6 周下降。该结果提示，低剂量及高剂量黄芪甲苷均可增加心肌对表柔比星的耐受度，延迟心肌损

害的发生，且高剂量黄芪甲苷的心脏保护作用优于低剂量。研究^[18-20]表明，黄芪甲苷通过抗氧化、抑制炎症、对抗心肌纤维化等多种药理作用改善心肌损伤。Yarmohammadi 等^[21]通过大鼠挤压综合征模型证实，黄芪甲苷具有抗氧化应激、抑制炎症与改善线粒体功能的作用；黄芪甲苷的剂量-效应关系呈“钟型”，10 mg/kg 的疗效优于 20 mg/kg。本研究则显示高剂量黄芪甲苷（75 mg/kg）疗效优于低剂量（15 mg/kg），可能与给药方式及给药频率不同有关。Yarmohammadi 等采用尾静脉注射，每天给药，每周累计药量约 70 mg/kg 或 140 mg/kg。本研究采用腹腔注射，每周给药，而腹腔注射的药物利用率及吸收速率低于静脉注射，提示两种剂量的药物发挥所用时可能均处于剂量-效应“钟型”曲线的上升支^[18]。

Du 等^[22]在大鼠研究中证实黄芪甲苷预处理可缩小异丙肾上腺素相关心肌纤维化范围。Wan 等^[23]通过动物实验证实黄芪甲苷及其活性成分皂苷元环黄芪醇（CAG）可下调小鼠心脏组织中 NLRP3、caspase-1、IL-18 和 IL-6 的 mRNA 表达，抑制 NLRP3/caspase-1/IL-18 炎症途径，进而缓解异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化。Zhang 等^[24]提出，黄芪甲苷可抑制 ROS/caspase-1/GSDMD 信号通路，减少心肌巨噬细胞焦亡，减轻心肌梗死诱导的心肌纤维化和心脏重塑。本研究 Masson 染色切片显示，模型组、低剂量组及高剂量组大鼠右室组织出现不同程度的心肌胶原纤维沉积，与右室收缩功能减退的严重程度相匹配，提示黄芪甲苷通过抗纤维化作用改善心肌收缩功能。

右室对化疗毒性较左室更敏感，化疗相关的右室功能受损较左室功能受损出现更早^[25]。本研究中各组大鼠左室收缩功能指标 LVEF 未见明显降低，提示其仍处在心肌功能受损的早期；模型组大鼠右室收缩功能指标 FAC 及 TAPSE 在不同阶段较对照组降低（ $P < 0.05$ ），心肌胶原纤维阳性百分比呈相同变化趋势。Imada 等^[26]认为 FAC 评价右心功能的准确性优于 TAPSE，与右室三维射血分数相当。本研究中，黄芪甲苷治疗组与对照组右室 FAC 有差异，而 TAPSE 未体现该差异。这可能是由于 TAPSE 仅评估右室长轴收缩力，具有取样角

度依赖性；而 FAC 同时评估短轴与长轴收缩力，且百分比可以消除取图误差。

综上所述，黄芪甲苷可对抗心肌纤维化，缓解表柔比星引起的心肌收缩力受损，高剂量的缓解作用优于低剂量；右室 FAC 较 TAPSE 能更敏感、准确检出化疗相关心肌功能障碍。

利益冲突：所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] MCGOWAN J V, CHUNG R, MAULIK A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017, 31(1): 63-75.
- [3] SWAIN S M, WHALEY F S, EWERT M S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials[J]. Cancer, 2003, 97(11): 2869-2879.
- [4] ZAMORANO J L, 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.
- [5] TEBBI C K, LONDON W B, FRIEDMAN D, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 493-500.
- [6] SWAIN S M, WHALEY F S, GERBER M C, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(4): 1318-1332.
- [7] 洪海都, 温俊茂, 陈宗俊. 黄芪主要活性成分的药理作用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(14): 49-50. HONG H D, WEN J M, CHEN Z J. The research progress on pharmacological effects of Astragalus membranaceus[J]. World Latest Medicine Information, 2016, 16(14): 49-50.
- [8] 曹玉冰. 黄芪甲苷的药理作用及其机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 954-960. CAO Y B. Research progress on pharmacological activities and mechanism of Astragaloside IV[J]. Drugs & Clinic, 2017, 32(5): 954-960.
- [9] WEBB A, CUNNINGHAM D, SCARFFE J H, et al.

- al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(1): 261-267.
- [10] CUNNINGHAM D, ALLUM W H, STENNING S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11-20.
- [11] GUIMBAUD R, LOUVET C, RIES P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(31): 3520-3526.
- [12] ELIMOVA E, AJANI J A. Time-to-treatment failure as the primary end point of a first-line advanced gastric cancer randomized trial: how confused would you want us to be?[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(21): 2410.
- [13] JONES R L, WAGNER A J, KAWAI A, et al. Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity in patients with advanced soft-tissue sarcoma treated in the ANNOUNCE phase III randomized trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14): 3861-3866.
- [14] VAN TINE B A, HIRBE A C, OPPELT P, et al. Interim analysis of the phase II study: noninferiority study of doxorubicin with upfront dextrazoxane plus olaratumab for advanced or metastatic soft-tissue sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14): 3854-3860.
- [15] BENJAMIN R S, MINOTTI G. Doxorubicin-dextrazoxane from day 1 for soft-tissue sarcomas: the road to cardioprotection[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14): 3809-3811.
- [16] 郝 炜, 刘 胜. 中医药防治蒽环类抗肿瘤药物所致心脏毒性研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(6): 99-102. HAO W, LIU S. Research progress on prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity by Chinese medicine[J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 50(6): 99-102.
- [17] 范 颖, 于彩娜, 徐 丹, 等. 人参、黄芪、附子、干姜对阿霉素心脏毒性损伤大鼠线粒体途径细胞凋亡的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(6): 1030-1032. FAN Y, YU C N, XU D, et al. Effects of ginseng, astragalus, aconite and dried ginger on mitochondrial pathway apoptosis in rats with adriamycin cardiotoxicity injury [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 38(6): 1030-1032.
- [18] JIANG M M, NI J Y, CAO Y L, et al. Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury from oxidative stress by regulating succinate, lysophospholipid metabolism, and ROS scavenging system[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9137654.
- [19] LIN J M, FANG L J, LI H, et al. Astragaloside IV alleviates doxorubicin induced cardiomyopathy by inhibiting NADPH oxidase derived oxidative stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859:172490.
- [20] LUO L F, QIN L Y, WANG J X, et al. Astragaloside IV attenuates the myocardial injury caused by adriamycin by inhibiting autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:669782.
- [21] YARMOHAMMADI F, HAYES A W, KARIMI G. Natural compounds against cytotoxic drug-induced cardiotoxicity: a review on the involvement of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(3): e22683.
- [22] DU X Q, SHI L P, CHEN Z W, et al. Astragaloside IV ameliorates isoprenaline-induced cardiac fibrosis in mice via modulating gut microbiota and fecal metabolites[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 836150.
- [23] WAN Y, XU L, WANG Y X, et al. Preventive effects of astragaloside IV and its active sapogenin cycloastragenol on cardiac fibrosis of mice by inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833:545-554.
- [24] ZHANG X Q, QU H Y, YANG T, et al. Astragaloside IV attenuate MI-induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling by inhibiting ROS/caspase-1/GSDMD signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(21): 2309-2322.
- [25] TADIC M, CUSPIDI C, HERING D, et al. The influence of chemotherapy on the right ventricle: did we forget something?[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(7): 437-443.
- [26] IMADA T, KAMIBAYASHI T, OTA C, et al. Intraoperative right ventricular fractional area change is a good indicator of right ventricular contractility: a retrospective comparison using two- and three-dimensional echocardiography[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, 29(4): 831-835.

[本文编辑] 殷 悅, 贾泽军