

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.18.001
文章编号: 1005-8982(2020)18-0001-07

基础研究·论著

人参皂苷 Rg1 对阿霉素引起的血管内皮细胞损伤的作用及机制研究

马铂涵¹, 韩兵², 刘婷², 王一¹, 黄建华¹, 陶贵周¹

(1. 锦州医科大学附属第一医院, 辽宁 锦州 121000; 2. 青岛市即墨区中医医院, 山东 青岛 266200)

摘要: **目的** 探讨人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤后血管内皮细胞的作用及其机制。**方法** 该研究分为正常组、阿霉素组 (0.5 μg/ml)、阿霉素+Rg1 组 (0.5 μg/ml 阿霉素+200 μg/ml Rg1)。通过 MTT 法、划痕及小管形成实验检测人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤后血管内皮细胞增殖、迁移及小管形成的影响。通过 Hochst33342 染色和流式细胞术检测人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤后血管内皮细胞凋亡的影响。采用 Western blotting 检测人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤后血管内皮细胞 Bcl-2、p-Akt、p-ERK 及 p-eNOS 蛋白表达的影响。**结果** 与正常组比较, 阿霉素组细胞活性降低 ($P < 0.05$); 与阿霉素组比较, 阿霉素+Rg1 组能提高血管内皮细胞的细胞活性 ($P < 0.05$)。与阿霉素组比较, 阿霉素+Rg1 组能够改善血管内皮细胞的迁移及小管形成状态 ($P < 0.05$)。与阿霉素组比较, 阿霉素+Rg1 组减少阿霉素引起的细胞凋亡 ($P < 0.05$)。与阿霉素组比较, 阿霉素+Rg1 组阿霉素损伤后血管内皮细胞 NO 升高 ($P < 0.05$), ROS 减少 ($P < 0.05$)。阿霉素组 Bcl-2、p-ERK、p-Akt 及 p-eNOS 蛋白相对表达量较正常组低 ($P < 0.05$), 阿霉素+Rg1 组较阿霉素组高 ($P < 0.05$)。**结论** 人参皂苷 Rg1 可减轻阿霉素引起的血管内皮细胞损伤, 从而为人参皂苷 Rg1 治疗阿霉素引起的心脏损伤提供新的靶点。

关键词: 内皮, 血管; 细胞; 心脏损伤

中图分类号: R363

文献标识码: A

Ginsenoside Rg1 protects against endothelial cell injury induced by doxorubicin through antioxidation and anti-apoptosis

Bo-han Ma¹, Bing Han², Ting Liu², Yi Wang¹, Jian-hua Huang¹, Gui-zhou Tao¹

(1. The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China;

2. Jimo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao, Shandong 266200, China)

Abstract: Objective To investigate the protective effect of ginsenoside Rg1 on vascular endothelial cells injured by doxorubicin and to explore its mechanism. **Methods** The study consists of normal group, doxorubicin group (0.5 μg/ml) and doxorubicin + Rg1 group (0.5 μg/ml doxorubicin + 200 μg/ml Rg1). The effects of ginsenoside Rg1 on proliferation, migration and tube formation of vascular endothelial cells after injury with doxorubicin were respectively detected by MTT, scratch assay and tubule formation assay. The apoptosis of vascular endothelial cells induced by doxorubicin was detected by Hochst33342 staining and flowcytometry. The effects of ginsenoside Rg1 on the expression of Bcl-2, p-Akt, p-ERK and p-eNOS in vascular endothelial cells injured by doxorubicin were determined by immunoblotting. **Results** After doxorubicin injury, ginsenoside Rg1 promoted proliferation, migration and tube formation of vascular endothelial cells ($P < 0.05$), and decreased apoptosis of vascular endothelial cells

收稿日期: 2020-03-25

[通信作者] 陶贵周, E-mail: taoguizhou2018@163.com

($P < 0.05$). Besides, compared to those of the doxorubicin group, NO was increased while ROS was reduced in the injured vascular endothelial cells of doxorubicin+Rg1 group ($P < 0.05$). Western blot results showed that ginsenoside Rg1 increased the expression of Bcl-2, p-Akt, p-ERK and p-eNOS in vascular endothelial cells injured by doxorubicin ($P < 0.05$). **Conclusions** Ginsenoside Rg1 attenuates vascular endothelial cell injury induced by doxorubicin, which provides a new target for the treatment of cardiac damage caused by doxorubicin.

Keywords: ginsenoside Rg1; doxorubicin; vascular endothelial cells; cardiac damage

阿霉素是一种抗肿瘤抗生素, 抗癌谱较广, 对乳腺癌等肿瘤有一定疗效。可是, 阿霉素具有许多副作用, 最明显的为心脏毒性^[1-2]。阿霉素诱导的心肌细胞损伤的主要特征是心肌细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 引起的细胞凋亡^[3-4]。目前关于阿霉素可引起心脏毒性的研究侧重于心肌细胞在阿霉素损伤心脏中的作用, 而对血管内皮细胞在阿霉素损伤心脏中的作用研究较少。近来研究发现血管内皮细胞在阿霉素损伤心脏中起重要作用^[5]。有文献报道人参皂苷 Rg1 对血管内皮细胞具有保护作用^[6-7]。近期研究发现 Rg1 可以防止阿霉素引起的心脏毒性^[8]。提示 Rg1 除了保护心肌细胞外, 还可能通过保护心脏血管内皮细胞从而防止阿霉素对心脏产生的损伤。本实验通过体外阿霉素损伤血管内皮细胞, 观察人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤后的血管内皮细胞增殖、迁移、小管形成、凋亡及 ROS 的影响, 并初步探讨其机制。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein vascular endothelial cells, HUVECs) 购自中国科学院上海细胞库。人参皂苷 Rg1 购自南京景竹生物科技有限公司, 阿霉素购自美国 APEX BIO 公司, DMEM-F12 培养基购自美国 Hyclone 公司, 胎牛血清购自美国 CLARK Bioscience 公司, 胰酶购自加拿大 Gibco 公司, Matrigel 购自美国 BD 公司, Annexin V-FITC/PI 购自北京四正柏公司, Hoechst33342、NO 荧光指示染料 DAF-FM DA、超氧化物阴离子荧光探针及 MTT 购自上海碧云天生物技术有限公司, p-Akt、Akt、Bcl-2、p-ERK、ERK、p-eNOS、eNOS、Actin 及二抗均购自美国 CST 公司。

1.2 分组

本研究分为正常组 (未做任何处理)、阿霉素组 ($0.5 \mu\text{g/ml}$)、阿霉素 +Rg1 组 ($0.5 \mu\text{g/ml}$ 阿霉素 + $200 \mu\text{g/ml}$ Rg1), 阿霉素的用药剂量及作用时间点均参考 LORENZO 等^[9]的方法。

1.3 MTT 法

待 HUVECs 生长至 90% ~ 95% 丰度时, 消化、计数接种于 96 孔板中 (5000 个/孔)。各组药物处理 48 h 后进行 MTT 法检测, 观察人参皂苷 Rg1 对血管内皮细胞增殖的影响。

1.4 划痕实验

将消化、计数的 HUVECs 按照 4.0×10^5 个/孔接种于 6 孔板中, 待细胞生长至 90% ~ 95% 丰度时, 用 $200 \mu\text{l}$ 枪头在培养皿底垂直划一道痕, 轻轻吸去细胞碎片及培养基, PBS 冲洗 1 遍。分别在药物处理 0、48 h 后用倒置显微镜拍照观察人参皂苷 Rg1 对血管内皮细胞迁移的影响。

1.5 小管形成实验

提前一晚将小管形成实验所需的 Matrigel 基质胶、24 孔板、 $200 \mu\text{l}$ 枪头放置于 4°C 冰箱过夜备用。次日, 取 $200 \mu\text{l}$ Matrigel 基质胶缓慢铺于 24 孔板中 (防止产生气泡), 放置培养箱中孵育 30 min 后, 每孔加入 1.0×10^5 个 HUVECs 和 $1000 \mu\text{l}$ 完全培养基。在 37°C 、5% 二氧化碳条件下孵育 6 ~ 8 h, 用倒置显微镜进行跟踪拍照, 观察人参皂苷 Rg1 对血管内皮细胞小管形成的影响。

1.6 流式细胞术

将 HUVECs 按 4.0×10^5 个/孔接种于 6 孔板中, 药物处理 48 h 后进行 Hoechst33342 染色, 观察人参皂苷 Rg1 对阿霉素引起的血管内皮细胞凋亡的影响。为进一步明确人参皂苷 Rg1 对阿霉素引起的血管内皮细胞凋亡的影响, 消化并收集血管内皮细胞 (5.0×10^5 个/孔), 重悬后进行 Annexin V-FITC/PI 染色, 用流式细胞仪检测人参皂苷 Rg1 对血管内皮细胞凋亡的影响。

1.7 NO 及 ROS 检测

将 HUVECs 按 4.0×10^5 个/孔接种于 6 孔板中, 药物处理 48 h 后进行 NO 和 ROS 检测。检测 NO 时, 将 HUVECs 加入含 DAF-FMDA ($5 \mu\text{mol/L}$) 的溶液, 在室温下孵育 30 min。检测 ROS 时, 将 HUVECs 加入含超氧化物阴离子荧光探针 ($5 \mu\text{mol/L}$) 的溶液,

室温下孵育 30 min, 在倒置荧光显微镜下观察拍照。

1.8 Western blotting 检测

将培养的 HUVECs 用药物处理 48 h 后, 收取细胞并提取蛋白, 进行 BCA 蛋白定量及制样。依据不同目的蛋白分别配置 10% 或 12% SDS-PAGE, PVDF 膜转膜, 洗膜液清洗 1 次, 5 min/次, 封闭 2 h, 分别加入 Bcl-2、ERK、p-ERK、Akt、p-Akt、eNOS 及 p-eNOS 一抗 4℃ 孵育过夜, 次日洗膜液清洗 3 次, 5 min/次, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育 2 h, 洗膜液清洗 3 次, 5 min/次, 加入化学发光液曝光显影, 观察人参皂苷 Rg1 对凋亡通路及 p-Akt/p-eNOS 信号通路的影响。

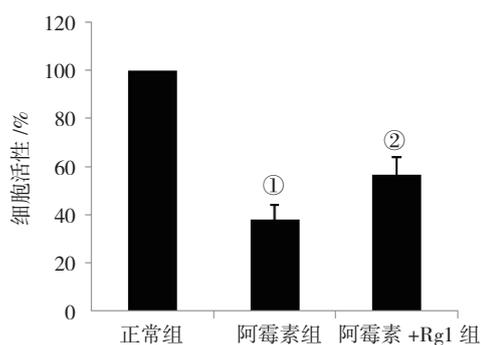
1.9 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人参皂苷 Rg1 提高阿霉素损伤的血管内皮细胞的活性

MTT 法结果显示, 正常组、阿霉素组和阿霉素 +Rg1 组细胞活性分别为 $(100.00 \pm 0.00)\%$ 、 $(37.89 \pm 6.17)\%$ 和 $(56.51 \pm 7.23)\%$, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 179.649$, $P = 0.000$)。与正常组比较, 阿霉素组细胞活性降低 ($P < 0.05$); 与阿霉素组比较, 阿霉素 +Rg1 组能提高血管内皮细胞的活性 ($P < 0.05$)。见图 1。



①与正常组比较, $P < 0.05$; ②与阿霉素组比较, $P < 0.05$ 。

图 1 人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤的血管内皮细胞活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

2.2 人参皂苷 Rg1 改善阿霉素损伤的血管内皮细胞迁移及小管形成状态

各组细胞迁移率、血管形成交叉点数比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与正常组比较, 阿霉素组细胞迁移率、血管形成交叉点数降低 ($P < 0.05$); 与阿霉素组比较, 阿霉素 +Rg1 组能够改善受损血管内皮细胞的迁移及小管形成状态 ($P < 0.05$)。见表 1 和图 2、3。

表 1 各组细胞迁移率、血管形成交叉点数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	迁移率 /%	血管形成交叉点数
正常组	81.598 ± 4.416	122.600 ± 10.615
阿霉素组	49.211 ± 3.181 ①	46.800 ± 5.973 ①
阿霉素 +Rg1 组	72.132 ± 6.655 ②	108.200 ± 7.302 ②
<i>F</i> 值	103.463	144.003
<i>P</i> 值	0.000	0.000

注: ①与正常组比较, $P < 0.05$; ②与阿霉素组比较, $P < 0.05$ 。

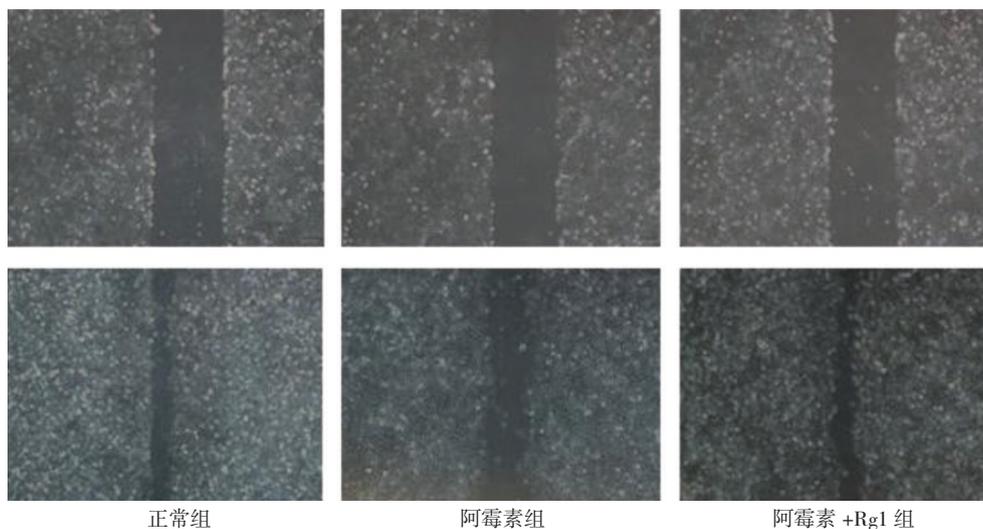


图 2 人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤的血管内皮细胞迁移的影响 ($\times 40$)

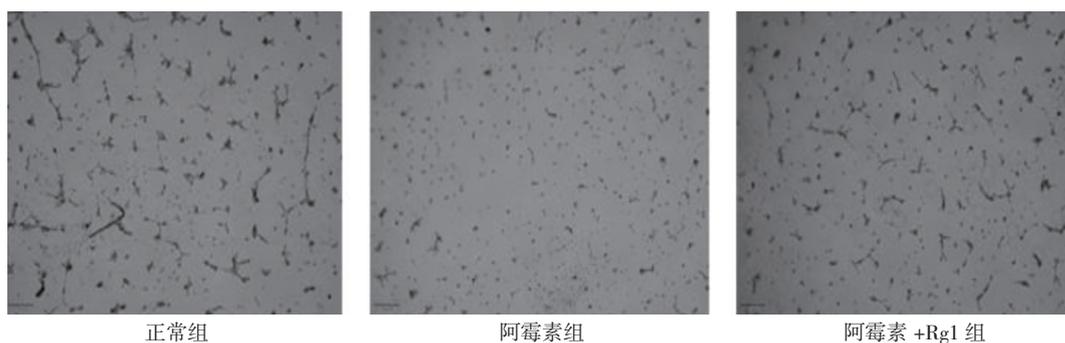


图 3 人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤的血管内皮细胞小管形成的影响 (×40)

2.3 人参皂苷 Rg1 减少阿霉素损伤的血管内皮细胞的凋亡

Hochst33342 染色显示, 药物作用 48 h 后, 正常组细胞核呈浅蓝色; 阿霉素组细胞核染色质浓缩并分裂, 明显发亮; 阿霉素 +Rg1 组相对于阿霉素组, 亮蓝色斑点明显减少。提示人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤的血管内皮细胞的凋亡有保护作用。见图 4。

流式细胞术结果显示, 正常组、阿霉素组和阿霉素 +Rg1 组细胞凋亡率分别为 (2.16 ± 0.36) %、

(17.07 ± 1.30) % 和 (6.65 ± 0.47) %, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 259.132, P = 0.000$)。与阿霉素组比较, 阿霉素 +Rg1 组减少阿霉素引起的细胞凋亡 ($P < 0.05$)。见图 5、6。

2.4 人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤后血管内皮细胞 ROS 及 NO 水平的影响

DAF-FMDA 是一种 NO 定量检测的荧光探针, NO 含量越高绿色荧光表达越强。超氧化物阴离子荧光探针是最常用的检测细胞内超氧化物阴离子水平的

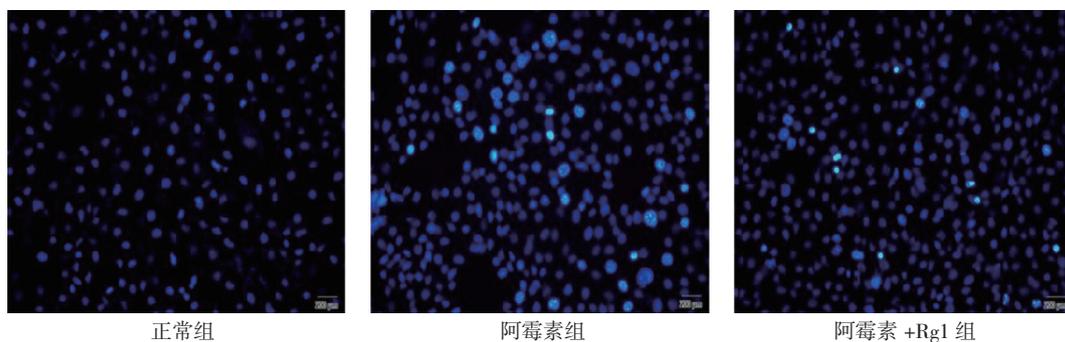


图 4 人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤的血管内皮细胞的 Hochst33342 染色结果 (×200)

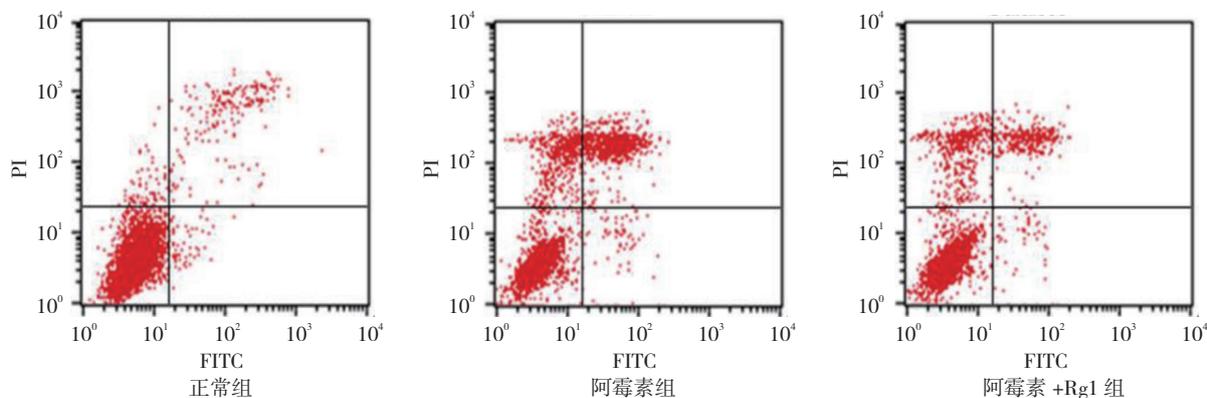
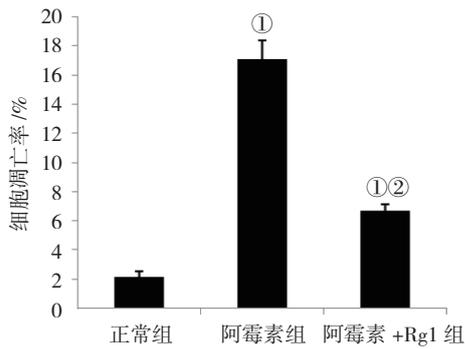


图 5 人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤的血管内皮细胞凋亡的影响



①与正常组比较, $P < 0.05$; ②与阿霉素组比较, $P < 0.05$ 。

图 6 各组细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s$)

荧光探针, 当细胞内的超氧化物阴离子水平较高时, 红色荧光较强, 反之则较弱。各组药物处理 48 h 后 NO 及 ROS 平均荧光强度比值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与阿霉素组比较, 阿霉素 + Rg1 组阿霉素损伤后的血管内皮细胞 NO 升高, ROS 减少。见表 2 和图 7。

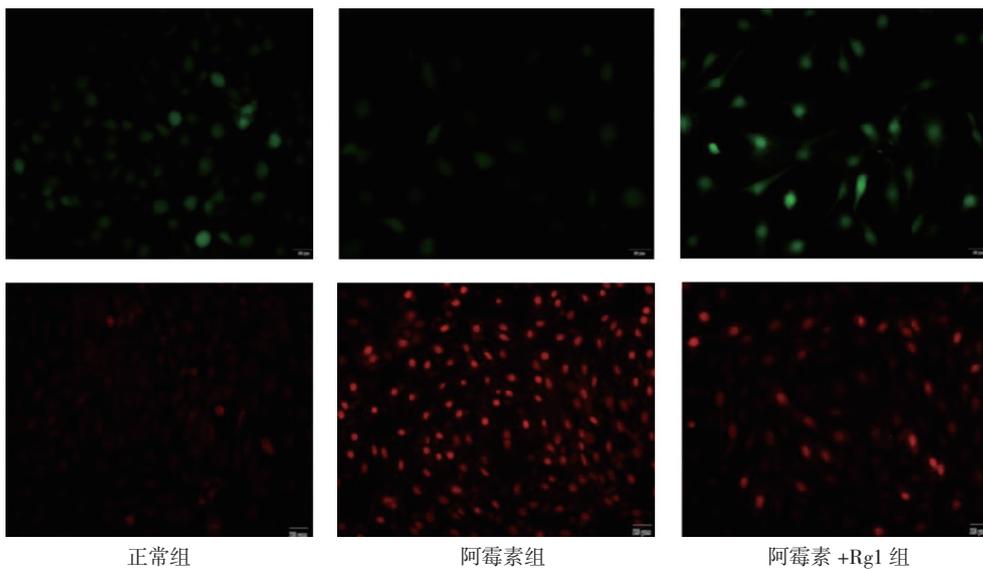


图 7 人参皂苷 RG1 对阿霉素所致血管内皮细胞损伤后 ROS 及 NO 水平的影响 ($\times 200$)

表 2 各组药物处理 48 h 后 NO 及 ROS 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NO	ROS
正常组	1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000
阿霉素组	0.282 ± 0.046 ^①	2.730 ± 0.294 ^①
阿霉素 + Rg1 组	1.752 ± 0.207 ^{①②}	1.752 ± 0.238 ^{①②}
F 值	108.088	47.445
P 值	0.000	0.000

注: ①与正常组比较, $P < 0.05$; ②与阿霉素组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤后血管内皮细胞 Bcl-2、p-ERK、p-Akt 及 p-eNOS 蛋白相对表达量的影响

药物作用 48 h 后, 各组 Bcl-2、p-ERK、p-Akt 及 p-eNOS 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。阿霉素组较正常组低 ($P < 0.05$), 阿霉素 + Rg1 组较阿霉素组高 ($P < 0.05$)。见表 3 和图 8。

表 3 各组 Bcl-2、p-ERK、p-Akt 及 p-eNOS 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Bcl-2	p-ERK	p-Akt	p-eNOS
正常组	0.605 ± 0.025	1.750 ± 0.228	1.056 ± 0.121	0.870 ± 0.054
阿霉素组	0.261 ± 0.015 ^①	0.522 ± 0.062 ^①	0.418 ± 0.085 ^①	0.187 ± 0.021 ^①
阿霉素 + Rg1 组	0.390 ± 0.015 ^②	0.858 ± 0.115 ^②	0.794 ± 0.057 ^②	0.866 ± 0.054 ^②
F 值	263.263	70.621	37.745	222.906
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与正常组比较, $P < 0.05$; ②与阿霉素组比较, $P < 0.05$ 。

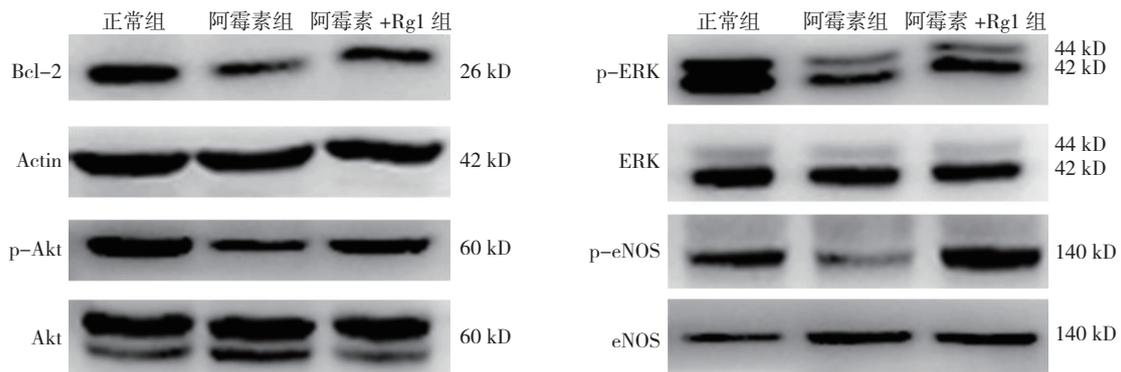


图 8 人参皂苷 Rg1 对阿霉素损伤的血管内皮细胞相关蛋白的影响

3 讨论

阿霉素对心脏的毒性作用表现为急性和慢性损害, 导致左心功能下降、扩张型心肌病和心力衰竭。心肌细胞的 ROS 及凋亡是阿霉素诱导的细胞损伤的主要特征^[3-4]。多种药物可预防阿霉素引起的心脏毒性, 如抗氧化剂、金属螯合剂、血管紧张素转换酶和 β 受体阻滞剂, 并取得了一定程度的成功^[4, 10-12]。有学者报道, 药用植物能预防阿霉素引起的心脏毒性^[13-15]。从植物中寻找防止阿霉素心脏毒性的天然化合物, 对降低阿霉素对化疗患者心脏毒性具有重要的临床意义。

人参是一种著名的传统中药, 因具有强身健体及滋补作用而被人们广泛使用。人参的主要活性成分是人参皂苷, 包括 Rg1、Rg3、Rh1、Re 和 Rd。一些研究表明, Rg1 能防止心脏缺血再灌注损伤, 缩小心脏的梗死面积, 防止心脏病理性重塑^[16-18]。最近研究发现 Rg1 可以防止阿霉素引起的心脏毒性。其通过促进 Akt 和 ERK 的磷酸化, 增加 Bcl-2 和 Bax 的比例, 减少细胞色素 C 从线粒体释放入胞浆, 从而抑制阿霉素引起的心脏细胞凋亡^[8]。

既往研究主要注重阿霉素对心肌细胞的损伤, 而对血管内皮细胞损伤的研究较为少见。因为血管内皮细胞在心脏病理、生理过程中起重要作用, 而阿霉素对血管内皮细胞也具有毒性作用, 所以减轻阿霉素引起的血管内皮细胞损伤对保护心脏具有重要意义。RÄSÄNEN 等^[5]报道, *VEGF-B* 基因可以通过保护血管内皮细胞抑制阿霉素引起的心脏毒性。而有学者报道 Rg1 对血管内皮细胞具有保护作用^[6-7]。提示 Rg1 可以通过保护血管内皮细胞防止阿霉素引起的心脏损伤。本研究发现人参皂苷 Rg1 可防止阿霉素引起的心脏血管内皮细胞损伤, 包括促进血管内皮细胞增殖、

迁移及小管形成, 减少 ROS 及阿霉素引起的血管内皮细胞凋亡。

ROS 在细胞凋亡中起重要作用。BUCCELLATO 等^[19]发现, 鼠原始细胞上皮细胞暴露于高氧状态导致 ROS 产生, 同时导致线粒体膜上 BAX 的激活、细胞色素 C 的释放和细胞凋亡。BAI 等^[20]发现, 芝麻素通过激活 Akt 和 ERK, 防止因 ROS 产生的结肠炎。NO 作为一种信号分子, 在细胞的生理和病理过程中起重要作用; eNOS 作为 NO 诱导合成的限速酶, 在抑制细胞凋亡中起重要作用^[21]。MU 等^[22]研究发现, 阿霉素抑制 eNOS 表达, 引起 ROS 增多, 而熊果酸通过升高 eNOS, 抑制 ROS, 保护阿霉素引起的心脏损伤。活化 Akt/eNOS, 减少 ROS, 减少炎症引起的血管内皮细胞凋亡^[23]; 而 ERK 通路活化在碱性成纤维细胞生长因子保护脑微血管细胞中起重要作用^[24]。本研究发现人参皂苷 Rg1 提高 Bcl-2、p-Akt、p-ERK 及 p-eNOS 的相对表达量, 提示人参皂苷 Rg1 可能通过增加 Bcl-2、p-Akt、p-ERK 及 p-eNOS 表达从而减轻阿霉素对血管内皮细胞的损伤。

综上所述, 人参皂苷 Rg1 可减轻阿霉素引起的血管内皮细胞损伤, 可能的机制为通过增加 Bcl-2、p-Akt、p-ERK 及 p-eNOS 表达从而减轻阿霉素对血管内皮细胞的损伤。

参考文献:

- [1] WENNINGMANN N, KNAPP M, ANDE A, et al. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring[J]. *Mol Pharmacol*, 2019, 96(2): 219-232.
- [2] 徐文明, 郭润民, 林建聪, 等. 硫化氢通过调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制阿霉素引起的心肌细胞损伤 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(8): 690-694.

- [3] THORN C F, OSHIRO C, MARSH S, et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(7): 440-446.
- [4] WOUTERS K A, KREMER L, MILLER T L, et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies[J]. *British Journal of Haematology*, 2005, 131(5): 561-578.
- [5] RÄSÄNEN M, DEGERMAN J, NISSINEN T A, et al. VEGF-B gene therapy inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity by endothelial protection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(46): 13144-13149.
- [6] SENGUPTA S, TOH S A, SELLERS L A, et al. Modulating angiogenesis: the yin and the yang in ginseng[J]. *Circulation*, 2004, 110(10): 1219-1225.
- [7] LEUNG K W, NG H M, TANG M K, et al. Ginsenoside-Rg1 mediates a hypoxia-independent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 α to promote angiogenesis[J]. *Angiogenesis*, 2011, 14(4): 515-522.
- [8] ZHU C, WANG Y, LIU H, et al. Oral administration of Ginsenoside Rg1 prevents cardiac toxicity induced by doxorubicin in mice through anti-apoptosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(48): 83792-83801.
- [9] LORENZO E, RUIZ-RUIZ C, QUESADA A J, et al. Doxorubicin induces apoptosis and CD95 gene expression in human primary endothelial cells through a p53-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13): 10883-10892.
- [10] YAGMURCA M, FADILLIOGLU E, ERDOGAN H, et al. Erdosteine prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats[J]. *Pharmacol Res*, 2003, 48(4): 377-382.
- [11] HIONA A, LEE A S, NAGENDRAN J, et al. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(2): 396-403.
- [12] TASHAKORI BEHESHTI A, MOSTAFAVI TOROGHI H, HOSSEINI G, et al. Carvedilol administration can prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity: a double-blind randomized trial[J]. *Cardiology*, 2016, 134(1): 47-53.
- [13] YILMAZ S, ATESSAHIN A, SAHNA E, et al. Protective effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity[J]. *Toxicology*, 2006, 218(2-3): 164-171.
- [14] HAMZA A, AMIN A, DAOUD S. The protective effect of a purified extract of withania somnifera against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2008, 24(1): 63-73.
- [15] LI W, XU B, XU J, et al. Procyanidins produce significant attenuation of doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of oxidative stress[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104(3): 192-197.
- [16] DONG G T, CHEN T B, REN X C, et al. Rg1 prevents myocardial hypoxia/reoxygenation injury by regulating mitochondrial dynamics imbalance via modulation of glutamate dehydrogenase and mitofusin 2[J]. *Mitochondrion*, 2016, 26: 7-18.
- [17] DENG Y P, YANG M, XU F, et al. Combined salvianolic acid B and ginsenoside Rg1 exerts cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): DOI: org/10.1371/journal.pone.0135435.
- [18] LIM K H, LIM D J, KIM J H. Ginsenoside-Re ameliorates ischemia and reperfusion injury in the heart: a hemodynamics approach[J]. *J Ginseng Res*, 2013, 37(3): 283-292.
- [19] BUCCELLATO L J, TSO M, AKINCI O I, et al. Reactive oxygen species are required for hyperoxia-induced Bax activation and cell death in alveolar epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(8): 6753-6760.
- [20] BAI X P, GOU X L, CAI P H, et al. Sesamin enhances Nrf2-mediated protective defense against oxidative stress and inflammation in colitis via AKT and ERK activation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, DOI: org/10.1155/2019/2432416.
- [21] RAZAVI H M, HAMILTON J A, FENG Q. Modulation of apoptosis by nitric oxide: implications in myocardial ischemia and heart failure[J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 106(2): 147-162.
- [22] MU H M, LIU H W, ZHANG J Y, et al. Ursolic acid prevents doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice through eNOS activation and inhibition of eNOS uncoupling[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 2174-2183.
- [23] CHEN L, QIN L J, LIU X, et al. CTRP3 alleviates ox-Ldl-induced inflammatory response and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cells by activating the pi3k/akt/enos pathway[J]. *Inflammation*, 2019, 42(4): 1350-1359.
- [24] CHEN P, ZHANG H G, ZHANG Q T, et al. Basic fibroblast growth factor reduces permeability and apoptosis of human brain microvascular endothelial cells in response to oxygen and glucose deprivation followed by reoxygenation via the fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1)/ERK pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7191-7201.

(李科 编辑)

本文引用格式: 马铂涵, 韩兵, 刘婷, 等. 人参皂苷 Rg1 对阿霉素引起的血管内皮细胞损伤的作用及机制研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(18): 1-7.