

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.10.007  
文章编号: 1005-8982 (2021) 10-0029-06

实验研究·论著

## 灵芝多糖对阿霉素所致心肌损伤的作用及机制研究\*

徐繁<sup>1</sup>, 李潇<sup>2</sup>, 肖旭<sup>3</sup>, 姜海军<sup>4</sup>, 李青山<sup>1</sup>, 张圣林<sup>1</sup>, 张立广<sup>1</sup>

(承德医学院附属医院 1.肿瘤科, 2.放射科, 3.临床药学部, 4.血管瘤外科, 河北承德 067000)

**摘要: 目的** 探讨灵芝多糖对阿霉素(多柔比星)所致心肌损伤的作用及可能的机制。**方法** 腹腔注射阿霉素复制大鼠急性心肌损伤模型, 观察低、高剂量灵芝多糖对大鼠血清心肌酶指标、心肌组织及抗氧化酶活力的影响; 低、高剂量灵芝多糖预处理大鼠H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>心肌细胞, 再与阿霉素共培养, 通过CCK-8法检测细胞活力, ELISA法检测H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>大鼠心肌细胞和大鼠心肌组织中的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 及白细胞介素-10 (IL-10) 水平。**结果** 灵芝多糖高剂量+阿霉素组和灵芝多糖低剂量+阿霉素组大鼠一般情况明显优于阿霉素组; 阿霉素组大鼠心肌酶水平升高、心肌组织结构受损; 灵芝多糖高剂量+阿霉素组和灵芝多糖低剂量+阿霉素组较阿霉素组心肌酶水平降低、心肌组织结构受损程度减轻 ( $P < 0.05$ ); 阿霉素组H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>心肌细胞存活率降低, 灵芝多糖高剂量+阿霉素组和灵芝多糖低剂量+阿霉素组较阿霉素组升高 ( $P < 0.05$ ); 灵芝多糖高剂量+阿霉素组和灵芝多糖低剂量+阿霉素组大鼠心肌组织及H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>细胞与阿霉素组比较, 抗氧化酶活力升高, 促炎症因子减少, 抗炎因子增加 ( $P < 0.05$ )。**结论** 灵芝多糖在体内和体外均有减轻阿霉素所致心脏毒性的作用。

**关键词:** 心肌损伤; 阿霉素; 灵芝多糖; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-6; 白细胞介素-10

**中图分类号:** R453.9

**文献标识码:** A

## Effect and mechanism of Ganoderma lucidum polysaccharide on myocardial injury induced by doxorubicin\*

Fan Xu<sup>1</sup>, Xiao Li<sup>2</sup>, Xu Xiao<sup>3</sup>, Hai-Jun Jiang<sup>4</sup>, Qing-Shan Li<sup>1</sup>, Sheng-Lin Zhang<sup>1</sup>, Li-Guang Zhang<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology, 2. Department of Radiology, 3. Department of Clinical Pharmacy, 4. Department of Vascular and Hernia Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

**Abstract: Objective** To study the protective effect and possible mechanism of Ganoderma lucidum polysaccharide on myocardial injury caused by doxorubicin. **Methods** The rat model of acute myocardial injury was established by intraperitoneal injection of doxorubicin, and we observed the effects of low and high doses of Ganoderma lucidum polysaccharide intervention on myocardial enzyme spectrum, myocardial histopathology and antioxidant activity. For H<sub>2</sub>C<sub>2</sub> cells treated with low or high doses of Ganoderma lucidum polysaccharide in advance and then cocultured with doxorubicin, we detected the cell viability via cell counting kit-8 (CCK-8). Besides, the concentrations of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6 and IL-10 in H<sub>2</sub>C<sub>2</sub> cells and myocardial tissues of rats were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The general condition of the rats in high-dose Ganoderma lucidum polysaccharide + doxorubicin group and low-dose Ganoderma lucidum polysaccharide + doxorubicin group was better than that of the rats in doxorubicin group ( $P < 0.05$ ). The extents of

收稿日期: 2020-11-09

\* 基金项目: 河北省2017年度医学科学研究重点课题计划 (No: 20170886)

[通信作者] 张圣林, E-mail: 28574060@qq.com; Tel: 13131430534

the decline of antioxidase activity and the damage of myocardial tissues were reduced in high-dose Ganoderma lucidum polysaccharide + doxorubicin group and low-dose Ganoderma lucidum polysaccharide + doxorubicin group ( $P < 0.05$ ). The survival rate of H9C2 cells was lower in doxorubicin group than that of the other two groups ( $P < 0.05$ ). Besides, the antioxidase activity was increased, pro-inflammatory factors were downregulated, and anti-inflammatory factors were upregulated in H9C2 cells and myocardial tissues of the rats in high-dose Ganoderma lucidum polysaccharide + doxorubicin group and low-dose Ganoderma lucidum polysaccharide + doxorubicin group in comparison to doxorubicin group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ganoderma lucidum polysaccharide plays roles in ameliorating the cardiotoxicity of doxorubicin both in vivo and in vitro.

**Keywords:** doxorubicin; Ganoderma lucidum polysaccharide; myocardial damage; TNF- $\alpha$ ; IL-6; IL-10

阿霉素(又称多柔比星)是一线抗肿瘤化疗药物,但对心脏有毒性作用,限制其临床应用<sup>[1]</sup>。研究证实,多柔比星与心脏组织的高亲和力可导致剂量依赖的不可逆转的心肌损害和慢性心力衰竭<sup>[2]</sup>。右雷佐生是被美国食品药品监督管理局(FDA)批准唯一的临床应用的的心脏保护剂,需要通过静脉注射给药,且该药物尚未在国内批准上市。我国临床中应用右丙亚胺,辅酶Q10,维生素C、E等预防阿霉素所致心脏损伤,但效果欠佳。目前,还没有公认有效的抗阿霉素心脏毒性的口服药物,寻找一个方便有效的药物对抗其心脏毒性具有临床意义。

灵芝多糖是灵芝的主要活性成分,具有广泛的药理活性,具有抗氧化、抗癌等保健作用<sup>[3]</sup>。本研究观察灵芝多糖对阿霉素诱导后大鼠血清及各组织中抗氧化指标的影响,为探讨其抗氧化作用提供依据。灵芝多糖还具有很强的抗炎作用<sup>[4]</sup>。阿霉素致心肌损伤的机制可能与促炎症细胞因子的产生有关。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)及白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)是常见的细胞因子,本研究拟通过动物实验和体外实验探讨灵芝多糖对阿霉素所致心脏毒性的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 药物及试剂

盐酸阿霉素注射液、灵芝多糖(纯度99%)、DMEM完全培养基、胎牛血清、CCK-8、过氧化氢酶(CAT)试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、谷胱苷肽(GSH)试剂盒、TNF- $\alpha$ 、IL-6及IL-10酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒均购于北京康泰合元生物技术有限公司,乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒、肌酸激酶(CK)试剂盒、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)试

剂盒均由承德医学院附属医院检验科提供。

### 1.2 动物分组及模型复制

75只雄性SD大鼠(体重220~250g),由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号:SCXK京2012-0001。将大鼠随机分为对照组、灵芝多糖高剂量组、阿霉素组、灵芝多糖低剂量+阿霉素组及灵芝多糖高剂量+阿霉素组,每组15只。参考文献[5]的方法复制模型:注射用水5ml溶解阿霉素,加入0.9%生理盐水,配置为1ml生理盐水含有阿霉素0.8mg,避光低温存放备用。阿霉素组、灵芝多糖低剂量+阿霉素组和灵芝多糖高剂量+阿霉素组从实验第2天开始以2.5mg/kg腹腔注射阿霉素,隔天1次,共6次;对照组和灵芝多糖高剂量组同时注射等剂量生理盐水。对照组和阿霉素组从实验第1天起以4ml/d生理盐水灌胃,连续16d;灵芝多糖高剂量组和灵芝多糖高剂量+阿霉素组从实验第1天起以100mg/kg的灵芝多糖溶于4ml生理盐水中灌胃,连续16d;灵芝多糖低剂量+阿霉素组从实验第1天起以50mg/kg的灵芝多糖溶于4ml生理盐水中灌胃,连续16d。末次灌胃后10d,处死大鼠,腹主动脉取血,检测AST、LDH、CK水平。称大鼠体重;解剖取心脏并测量重量,心脏重量指数=心脏重量/体重;将大鼠心脏置于4%多聚甲醛中固定48h后脱水、透明、浸石蜡,包埋,HE染色,观察心肌组织病理学变化。取心肌组织200mg,在含50mmol/L Tris-HCl缓冲液(pH7.4),150mmol/L NaCl,5mmol/L EDTA,1mmol/L二硫苏糖醇,1% Triton X-100和1%蛋白酶抑制剂的裂解液中匀浆。将匀浆物离心15min,取上清液,按试剂盒按说明书测定SOD(TBA法)、CAT(钼酸铵法)、GSH(比色法)活性。

### 1.3 大鼠 H<sub>9</sub>C<sub>2</sub> 心肌细胞培养及分组处理

将大鼠 H<sub>9</sub>C<sub>2</sub> 心肌细胞(由中国科学院细胞库提供)接种于 96 孔板,每孔细胞量约为  $1 \times 10^4$  个,随机分为对照组(只加培养基)、灵芝多糖高剂量组(100  $\mu\text{g/ml}$ )、阿霉素组(1  $\mu\text{mol}$ )、灵芝多糖低剂量(50  $\mu\text{g/ml}$ )+阿霉素组(1  $\mu\text{mol}$ )、灵芝多糖高剂量(100  $\mu\text{g/ml}$ )+阿霉素组(1  $\mu\text{mol}$ )。灵芝多糖预处理 8 h 后再与阿霉素共培养 24 h,反复漂洗,收集各组细胞,用 CCK-8 法在波长 450 nm 处测定光密度(OD)值。细胞存活率(%)=(给药组 OD 值/对照组 OD 值)  $\times$  100%。将收集的细胞离心,1 000 r/min,离心 5 min,取离心后的细胞上清液,按试剂盒说明书测定 SOD(TBA 法)、CAT(钼酸铵法)、GSH(比色法)活性。

### 1.4 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-10 检测

将心脏组织及大鼠 H<sub>9</sub>C<sub>2</sub> 心肌细胞按 ELISA 试剂盒说明书操作,加入终止液的 5~30 min 内均在 450 nm 处检测 OD 值,根据标准曲线计算 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 的质量浓度。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用方差分析,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 各组大鼠的一般情况

对照组及灵芝多糖高剂量组大鼠在整个实验过程中均表现正常,精神状态佳,较活跃,体重增加,皮肤色泽红润,皮下脂肪增厚,饮食、饮水量正常,大小便无异常,对外界灯光、声响等刺激能保持高度警惕。其余 3 组大鼠在给予阿霉素后出现不同程度的中毒症状,表现为精神差,饮食、饮水量减少,体重下降,呕吐,毛发稀疏、脱落,喜蜷曲,活动少,对外界刺激反应迟缓。严重程度:阿霉素组 > 灵芝多糖低剂量+阿霉素组 > 灵芝多糖高剂量+阿霉素组。最终阿霉素组 3 只大鼠死亡,灵芝多糖低剂量+阿霉素组 1 只大鼠死亡。

### 2.2 阿霉素对大鼠心功能的影响

5 组大鼠心脏重量指数及心肌酶各项指标比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。进一步两两比较结果:灵芝多糖高剂量组与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );阿霉素组与对照组比较,心肌酶各项指标均上升( $P < 0.05$ ),心脏重量指数降低( $P < 0.05$ );灵芝多糖低剂量+阿霉素组、灵芝多糖高剂量+阿霉素组与阿霉素组比较,心肌酶各项指标均下降( $P < 0.05$ ),心脏重量指数增加( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 5 组大鼠心脏重量指数及心肌酶各指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	心脏重量指数	心肌酶指标		
			AST/(u/L)	LDH/(u/L)	CK/(u/L)
对照组	15	4.452 $\pm$ 0.409	68.66 $\pm$ 17.723	345.12 $\pm$ 72.224	131.72 $\pm$ 16.879
灵芝多糖高剂量组	15	4.573 $\pm$ 0.535	76.45 $\pm$ 17.323	329.58 $\pm$ 80.196	128.63 $\pm$ 21.393
阿霉素组	12	2.940 $\pm$ 0.216 <sup>①</sup>	171.75 $\pm$ 28.844 <sup>①</sup>	921.83 $\pm$ 116.223 <sup>①</sup>	375.72 $\pm$ 58.574 <sup>①</sup>
灵芝多糖低剂量+阿霉素组	14	3.215 $\pm$ 0.361 <sup>②</sup>	142.90 $\pm$ 29.793 <sup>②</sup>	815.89 $\pm$ 91.126 <sup>②</sup>	327.13 $\pm$ 35.094 <sup>②</sup>
灵芝多糖高剂量+阿霉素组	15	4.227 $\pm$ 0.279 <sup>②</sup>	105.94 $\pm$ 19.73 <sup>②</sup>	482.46 $\pm$ 65.397 <sup>②</sup>	199.45 $\pm$ 22.249 <sup>②</sup>
F 值		52.126	49.909	139.948	162.092
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P < 0.05$ ;②与阿霉素组比较, $P < 0.05$ 。

### 2.3 灵芝多糖对阿霉素诱导后大鼠心肌组织结构的影响

5 组大鼠心肌组织的免疫组织化学 HE 染色结果见图 1。对照组及灵芝多糖高剂量组:心肌细胞无变性坏死,心肌纤维排列整齐,横纹清晰,未见炎症细胞浸润,组织学正常。阿霉素组:心肌

细胞内大量空泡变性,心肌细胞间隙明显增宽,伴大量炎症细胞浸润,提示模型复制成功。灵芝多糖低剂量+阿霉素组:部分心肌细胞内可见空泡变性及炎症细胞浸润。灵芝多糖高剂量+阿霉素组:心肌细胞内少量空泡变性,伴有少量炎症细胞浸润。



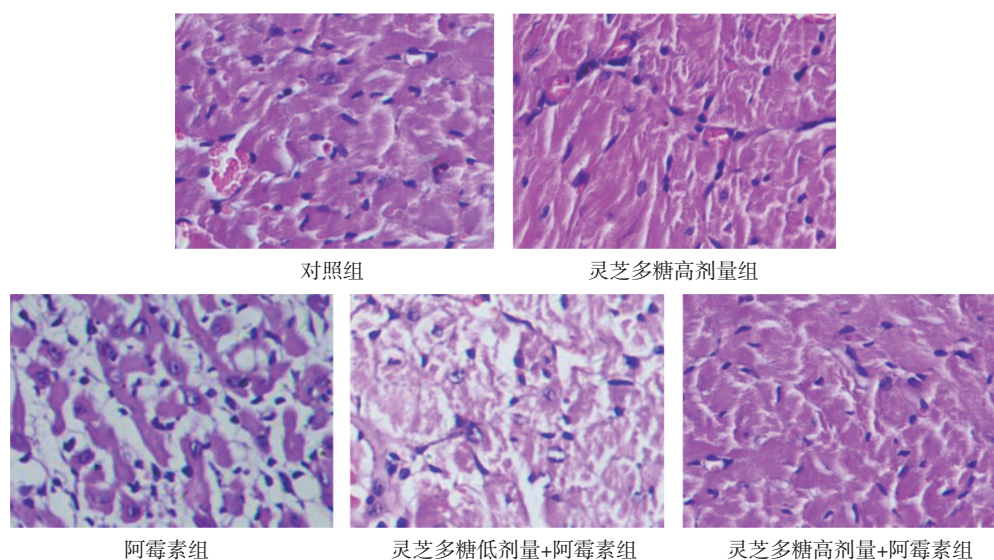


图 1 5组大鼠的心肌组织结构 (HE染色×400)

#### 2.4 灵芝多糖对阿霉素诱导后H<sub>9</sub>C<sub>2</sub>心肌细胞存活率的影响

对照组、灵芝多糖高剂量组、阿霉素组、灵芝多糖低剂量+阿霉素组和灵芝多糖高剂量+阿霉素组H<sub>9</sub>C<sub>2</sub>心肌细胞的存活率分别为(100.169±4.071)%、(102.965±5.277)%、(44.610±6.238)%、(51.209±7.791)%及(78.241±7.213)%，经方差分析，差异有统计学意义( $F=278.411$ ,  $P=0.000$ )；进一步两两比较结果：灵芝多糖高剂量组与对照组比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )；阿霉素组较对照组降低( $P<0.05$ )；灵芝多糖低剂量+阿霉素组较阿霉素组升高( $P<0.05$ )；灵芝多糖高剂量+阿霉素组较阿霉素组升高( $P<0.05$ )。

#### 2.5 灵芝多糖对阿霉素诱导后心肌组织及心肌细胞中抗氧化酶水平的影响

5组大鼠心肌组织及心肌细胞SOD、GSH、CAT水平比较，差异有统计学意义( $P<0.05$ )；进一步两

两比较结果：灵芝多糖高剂量组与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )；阿霉素组SOD、GSH、CAT水平较对照组降低( $P<0.05$ )；灵芝多糖低剂量+阿霉素组和灵芝多糖高剂量+阿霉素组的SOD、GSH、CAT水平较阿霉素组升高，且呈一定的剂量依赖性( $P<0.05$ )。见表2、3。

#### 2.6 灵芝多糖对阿霉素诱导后心肌组织及心肌细胞中炎症因子水平的影响

5组大鼠心肌组织及心肌细胞中的炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10水平比较，差异有统计学意义( $P<0.05$ )；进一步两两比较结果：灵芝多糖高剂量组与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )；阿霉素组与对照组比较，TNF- $\alpha$ 、IL-6升高( $P<0.05$ )、IL-10下降( $P<0.05$ )；灵芝多糖低剂量+阿霉素组、灵芝多糖高剂量+阿霉素组与阿霉素组比较，TNF- $\alpha$ 、IL-6下降( $P<0.05$ )、IL-10升高( $P<0.05$ )。见表4、5。

表 2 5组大鼠心肌组织中抗氧化酶水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SOD/(u/mg)	GSH/(u/mg)	CAT/(u/mg)
对照组	15	125.153 ± 8.537	122.101 ± 14.232	81.213 ± 9.399
灵芝多糖高剂量组	15	123.060 ± 7.838	121.442 ± 17.419	86.027 ± 10.26
阿霉素组	12	82.652 ± 10.097 <sup>①</sup>	93.623 ± 14.457 <sup>①</sup>	65.625 ± 10.312 <sup>①</sup>
灵芝多糖低剂量+阿霉素组	14	92.599 ± 11.289 <sup>②</sup>	99.701 ± 17.115 <sup>②</sup>	76.985 ± 11.06 <sup>②</sup>
灵芝多糖高剂量+阿霉素组	15	98.655 ± 12.929 <sup>②</sup>	117.93 ± 19.108 <sup>②</sup>	83.053 ± 13.382 <sup>②</sup>
F值		46.481	6.575	6.880
P值		0.000	0.000	0.000

注：①与对照组比较， $P<0.05$ ；②与阿霉素组比较， $P<0.05$ 。

表 3 各组大鼠 H<sub>3</sub>C<sub>2</sub> 心肌细胞中抗氧化酶水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SOD/(u/mg protein)	GSH/(u/mg protein)	CAT/(u/mg protein)
对照组	15	34.472 ± 3.941	196.368 ± 11.75	152.519 ± 9.207
灵芝多糖高剂量组	15	36.051 ± 5.113	202.453 ± 16.772	154.545 ± 7.616
阿霉素组	12	19.671 ± 4.412 <sup>①</sup>	128.553 ± 9.312 <sup>①</sup>	121.358 ± 13.648 <sup>①</sup>
灵芝多糖低剂量+阿霉素组	14	24.991 ± 6.075 <sup>②</sup>	138.754 ± 11.512 <sup>②</sup>	132.951 ± 10.221 <sup>②</sup>
灵芝多糖高剂量+阿霉素组	15	31.031 ± 7.571 <sup>②</sup>	150.431 ± 22.161 <sup>②</sup>	138.789 ± 14.051 <sup>②</sup>
F 值		22.521	76.376	22.792
P 值		0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与阿霉素组比较,  $P < 0.05$ 。

表 4 5 组大鼠心肌组织中炎症因子水平的比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10
对照组	15	117.975 ± 12.831	151.537 ± 6.852	253.433 ± 23.999
灵芝多糖高剂量组	15	110.895 ± 12.912	146.738 ± 7.441	264.843 ± 17.797
阿霉素组	12	441.519 ± 26.594 <sup>①</sup>	508.458 ± 20.208 <sup>①</sup>	128.845 ± 12.082 <sup>①</sup>
灵芝多糖低剂量+阿霉素组	14	401.968 ± 33.584 <sup>②</sup>	485.651 ± 17.495 <sup>②</sup>	146.143 ± 15.42 <sup>②</sup>
灵芝多糖高剂量+阿霉素组	15	234.761 ± 35.975 <sup>②</sup>	277.619 ± 17.483 <sup>②</sup>	194.526 ± 18.458 <sup>②</sup>
F 值		520.864	2054.310	174.191
P 值		0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与阿霉素组比较,  $P < 0.05$ 。

表 5 5 组大鼠 H<sub>3</sub>C<sub>2</sub> 心肌细胞中炎症因子水平的比较 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10
对照组	15	67.501 ± 15.605	79.472 ± 13.987	122.109 ± 12.255
灵芝多糖高剂量组	15	64.556 ± 17.364	72.759 ± 11.877	125.829 ± 13.441
阿霉素组	12	203.928 ± 11.412 <sup>①</sup>	316.243 ± 51.03 <sup>①</sup>	66.672 ± 14.813 <sup>①</sup>
灵芝多糖低剂量+阿霉素组	14	186.460 ± 14.505 <sup>②</sup>	255.939 ± 38.875 <sup>②</sup>	79.051 ± 12.713 <sup>②</sup>
灵芝多糖高剂量+阿霉素组	15	79.469 ± 18.216 <sup>②</sup>	153.959 ± 19.734 <sup>②</sup>	83.697 ± 13.034 <sup>②</sup>
F 值		291.587	180.161	61.000
P 值		0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与阿霉素组比较,  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

临床常用的蒽环类药物是一种抗肿瘤抗生素, 代表药物为表柔比星、多柔比星、吡柔比星, 该类物质可抑制 RNA 和 DNA 的合成, 广泛应用于实体瘤及血液系统疾病的治疗, 主要毒副作用为骨髓抑制、脱发、心脏毒性, 如果为了减少心脏毒性而减少阿霉素(多柔比星)的用量, 将严重降低对癌症的治疗效果<sup>[6]</sup>。

目前血清心肌酶指标活力的测定已广泛用于诊断和研究心肌损害性疾病, 其中 AST、LDH、CK 较为特异地反映心肌细胞的损伤。本研究发

阿霉素可导致大鼠 AST、LDH、CK 水平升高、心肌组织学结构改变, 但经过灵芝多糖处理后的大鼠心肌酶指标水平降低, 证实灵芝多糖具有保护心肌作用。

GSH 可以把体内有害物质转变成无害物质排出体外, 是生物体内重要的活性氧自由基清除剂<sup>[7]</sup>; SOD 属于一种源于生命体的重要活性成分, 可消除有害物质, 维持良好的新陈代谢状态, 其水平降低意味着机体抗氧化损伤能力的减弱<sup>[8]</sup>, 是体内抗氧化系统的第一道防线。CAT 可以清除体内的过氧化氢, 是体内抗氧化的关键酶之一<sup>[9]</sup>。本研

究的体内、体外实验均证实经阿霉素处理后的心肌组织及大鼠  $H_9C_2$  心肌细胞的 SOD、GSH 及 CAT 活性受抑制，提示阿霉素损伤心肌的机制可能为氧化应激，而经灵芝多糖预处理后 SOD、GSH 及 CAT 活性均有一定的提高，说明灵芝多糖可以清除体内部分氧自由基，起到抗氧化作用。

TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-10 是心肌损伤预后的主要指标<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$  可引起组织损伤并调节免疫反应<sup>[11]</sup>，在凋亡途径发挥重要作用。IL-6 主要参与炎症反应、调节免疫应答和自身免疫病<sup>[12]</sup>。IL-10 通过多种途径发挥抗炎作用，可通过抑制 NF- $\kappa$ B 的活化，抑制炎症细胞因子及趋化因子的表达；另外 IL-10 可抑制多种淋巴细胞的活化，从而减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的生成<sup>[13]</sup>。本研究中，阿霉素处理后的大鼠心肌组织及大鼠  $H_9C_2$  心肌细胞 TNF- $\alpha$  和 IL-6 质量浓度升高，提示阿霉素可诱导促炎症细胞因子的产生；灵芝多糖预处理后的大鼠心肌组织及大鼠  $H_9C_2$  心肌细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达下降、IL-10 升高。本研究的体内与体外实验得到相同的结果，灵芝多糖能够抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子的生成，增加抗炎因子产生，起保护心肌的作用。

本研究通过体内及体外实验验证灵芝多糖可清除体内氧自由基及减少促炎因子产生，从而对阿霉素对心肌的损伤，为临床研究提供理论依据。

#### 参 考 文 献：

- [1] JUNG M H, JUNG J I, PARK S M, et al. A Case of reversible but highly vulnerable adriamycin-induced cardiomyopathy: a multi-modality imaging approach[J]. *Journal of Cardiovascular Imaging*, 2019, 27(2): 156-157.
- [2] DIRKS-NAYLOR A J. The role of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Life Sciences*, 2013, 93(24): 913-916.
- [3] XU Y F, SONG S, WEI Y X, et al. Sulfated modification of the polysaccharide from *sphallerocarpus gracilis* and its antioxidant activities[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 87(2): 180-190.
- [4] WANG J G, YUAN Y H, YUE T L. Immunostimulatory activities

of  $\beta$ -D-glucan from *ganoderma lucidum*[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 102(2): 47-54.

- [5] 董文哲, 阮林, 何并文, 等. 法舒地尔对阿霉素致大鼠心肌损伤的保护作用[J]. *中国癌症防治杂志*, 2015, 7(3): 187-191.
- [6] HOLE L D, LARSEN T H, FOSSAN K O, et al. Diazoxide protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat[J]. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 2014, 28(15): 189-210.
- [7] BAKIR T, SAYINER H S, KANDEMIRLI F, et al. Experimental and theoretical investigation of antioxidant activity and capacity of thiosemicarbazones based on isatin derivatives[J]. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 2018, 193(8): 493-499.
- [8] NAWAR EL R, LAPERGUE B, PIOTIN M, et al. Higher annual operator volume is associated with better reperfusion rates in stroke patients treated by mechanical thrombectomy: the ETIS registry[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(4): 385-391.
- [9] 王切, 吴琼, 王素玲, 等. 大鼠肝缺血再灌注损伤模型过氧化物酶、过氧化氢酶及超氧化物歧化酶的表达变化[J]. *解剖学报*, 2015, 46(6): 832-836.
- [10] CHEN X F, KANDASAMY K, SRIVASTAVA R K. Differential roles of RelA (p65) and c-Rel subunits of nuclear factor kappa B in tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand signaling[J]. *Cancer Research*, 2003, 63(4): 1059-1066.
- [11] BATRA R, SUH M K, CARSON J S, et al. IL-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ ) and TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) impact abdominal aortic aneurysm formation by differential effects on macrophage polarization[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2018, 38(2): 457-463.
- [12] HUNTER C A, JONES S A. Corrigendum: IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(11): 1271-1276.
- [13] KULKARNI U, KARSTEN C M, KOHLER T, et al. IL-10 mediates plasmacytosis-associated immunodeficiency by inhibiting complement mediated neutrophil migration[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(5): 1487-1497.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式：**徐繁, 李潇, 肖旭, 等. 灵芝多糖对阿霉素所致心肌损伤的作用及机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10): 29-34.

**Cite this article as:** XU F, LI X, XIAO X, et al. Effect and mechanism of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on myocardial injury induced by doxorubicin[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(10):29-34.