

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.12.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220427.1844.012.html\(2022-04-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220427.1844.012.html(2022-04-28))

五味子多糖缓解顺铂诱导小鼠心功能不全与心脏炎症反应*

杨丹丹¹, 章 辉², 陈芳林^{1△}

(南京医科大学附属儿童医院:1. 药学部;2. 口腔科, 江苏南京 210019)

[摘要] **目的** 探讨五味子多糖(SCP)对顺铂诱导的小鼠心脏损伤与炎症反应的影响。**方法** 将 18 只 C57BL/6 小鼠分为生理盐水组、顺铂组、顺铂+SCP 组(SCP 20 mg/kg), 单次腹腔注射顺铂 3 mg/kg 诱导小鼠心脏损伤, 生理盐水组小鼠不给于顺铂诱导, 注射顺铂前、后 7 d 顺铂+SCP 组小鼠给予灌胃 SCP 处理, 其余两组小鼠给予灌胃 1% 羧甲基纤维素钠溶液处理。通过超高分辨率小动物超声成像系统检测心功能; 处死小鼠取心脏组织, 采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)和 IL-1 β 的 mRNA 表达水平; 苏木素-伊红(HE)和免疫组织化学染色分别观察心脏形态变化和 TNF- α 表达情况; 试剂盒检测血清乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平; Western blot 检测心肌组织核因子 κ B(NF- κ B)及其磷酸化水平。**结果** 相较于生理盐水组, 顺铂组小鼠血清 LDH 与 CK-MB 水平升高, 心肌组织纤维杂乱而不连续, 炎症因子(IL-6、TNF- α 、HMGB1 和 IL-1 β) mRNA 及磷酸化 NF- κ B(p-NF- κ B)表达水平升高, 小鼠出现心功能不全[心脏射血分数(EF)与缩短分数(FS)下降]; 与顺铂组比较, 顺铂+SCP 组小鼠血清 LDH 与 CK-MB 水平下降, 心肌组织纤维有序而连续, 炎症因子(IL-6、TNF- α 、HMGB1 和 IL-1 β) mRNA 及 p-NF- κ B 表达水平下降, 小鼠心功能得到改善(EF 与 FS 升高)。**结论** SCP 能有效缓解顺铂诱导的小鼠心功能不全与炎症反应。

[关键词] 五味子多糖; 顺铂; 心功能不全; 炎症反应; 小鼠**[中图法分类号]** R966**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)12-1987-06**Schisandra chinensis polysaccharide alleviates cisplatin-induced cardiac dysfunction and inflammation in mice***YANG Dandan¹, ZHANG Hui², CHEN Fanglin^{1△}

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Stomatology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210019, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Schisandra chinensis polysaccharide (SCP) on cisplatin-induced cardiac injury and inflammatory response in mice. **Methods** A total of 18 C57BL/6 mice were divided into the normal saline group, cisplatin group, cisplatin+SCP (20 mg/kg) group. Single intraperitoneal injection of cisplatin (3 mg/kg) induced cardiac injury in mice. Mice in the normal saline group were not induced by cisplatin, mice in the cisplatin+SCP group were given intragastric administration of SCP 7 d before and 7 d after the injection of cisplatin, and mice in the other two groups were given 1% sodium carboxymethyl cellulose solution by gavage. Cardiac function of mice was detected by ultra-high resolution ultrasound imaging system for small animals. The mice were sacrificed, and then the heart tissues were collected. The mRNA expression levels of interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), high mobility group box 1 protein (HMGB1) and IL-1 β were detected by real-time quantitative PCR (RT-qPCR). Hematoxylin-eosin (HE) and immunohistochemical staining were used to observe cardiac morphological changes and detect TNF- α expression, respectively. Serum lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) levels were detected by biochemical kits. The levels of nuclear factor (NF- κ B) and its phosphorylation in myocardial tissues were detected by using Western blot. **Results** Compared with the normal saline group, the levels of serum LDH and CK-MB of mice in the cisplatin group were increased, the myocardial fibers were disordered and

* 基金项目: 南京医科大学科技发展基金项目(NMUB2018108)。 作者简介: 杨丹丹(1991—), 药师, 硕士, 主要从事天然产物抗炎活性的研究。 △ 通信作者, E-mail: 591650216@qq.com。

discontinuous, and the expression levels of inflammatory factors (IL-6, TNF- α , HMGB1 and IL-1 β) mRNA and phosphorylated NF- κ B (p-NF- κ B) were increased, resulting in cardiac dysfunction, manifested as decreased heart ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS). Compared with the cisplatin group, the levels of serum LDH and CK-MB of mice in the cisplatin+SCP group decreased, the myocardial fibers were ordered and continuous, the levels of inflammatory factors (IL-6, TNF- α , HMGB1 and IL-1 β) mRNA and p-NF- κ B decreased, and the cardiac function of mice was improved, manifested as increased EF and FS. **Conclusion** SCP can effectively alleviate cisplatin-induced cardiac dysfunction and inflammation response in mice.

[Key words] schisandra chinensis polysaccharide; cisplatin; cardiac insufficiency; inflammation reaction; mice

顺铂作为一种抗肿瘤药物在临床上应用广泛,但伴有心脏毒性、肾毒性和肝毒性等。研究报道,顺铂引起的心脏毒性主要表现为心律失常、急性心肌梗死、室上性心动过速和心房颤动等^[1-4]。心脏毒性事件最终可导致充血性心力衰竭和心源性猝死。因此,亟需寻找一种有效的心脏毒性治疗策略,而了解导致心脏毒性的机制有助于开发预防顺铂相关毒性作用的新方法和手段。五味子多糖(schisandra chinensis polysaccharide, SCP)是五味子的一种组成成分,研究显示五味子及其活性成分五味子乙素与丙素具有抗炎、抗内皮损伤和抗心肌肥厚等药理活性^[5-9]。这提示 SCP 可能也具有心血管保护作用。因此,本研究利用顺铂诱导心脏损伤的小鼠动物模型探讨 SCP 对顺铂诱导心脏损伤的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物

选择 8 周龄的雄性 C57BL/6 小鼠 18 只,体重 18~22 g,购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司[生产许可证号:SCXK(苏)2018-0008]。所有动物护理和实验程序均按照美国国立卫生研究院《实验动物护理和使用指南》中相关建议进行,且所有动物实验均得到南京医科大学实验动物伦理委员会的批准。

1.1.2 主要仪器与试剂

顺铂购自江苏豪森药业集团有限公司(生产批号:190701);SCP 购自南京春秋生物工程有限公司(生产批号:HHQS20181110);苏木素、伊红均购自武汉赛维尔生物科技有限公司(生产批号:183933、ZH192405);乳酸脱氢酶(LDH)检测试剂盒、肌酸激酶同工酶(CK-MB)检测试剂盒均购自南京建成科技有限公司(生产批号:20200619、20200620);反转录试剂盒、SYBR Green 均购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司(生产批号:H1901121、H1901121);核因子- κ B(NF- κ B)、磷酸化 NF- κ B(p-NF- κ B)一抗均购自美国 CST 公司(生产批号:2013-01-09、2013-12-09); α -Tubulin 一抗购自美国 Proteintech group 公司(生产批号:00069967)。电泳仪 PowerPac Basic 购自美国 Bio-Rad 公司;正置荧光显微镜 DM2000 购自德国

Leica 公司;定量 PCR (qPCR) 仪 LC96 购自美国 Roche 公司;酶标仪 Multiskan FC 购自美国 Thermo 公司;化学发光成像系统 5200 购自浙江天能科技有限公司;超高分辨率小动物超声成像系统 Vevo 3100LT 购自加拿大富士 VisualSonics 公司。

1.2 方法

1.2.1 小鼠模型的建立

参考文献[9-10]建模,单次腹腔注射顺铂 3 mg/kg(溶于磷酸缓冲液, pH=7.2)诱导小鼠心脏损伤。

1.2.2 分组与给药

将 18 只实验小鼠随机分为 3 组:生理盐水组、顺铂组、顺铂+SCP 组,每组 6 只。参考文献[11-12]的处理方式:生理盐水组小鼠腹腔注射生理盐水前 7 d 灌胃给予 1%羧甲基纤维素钠溶液,每天 1 次,单次腹腔注射生理盐水后 7 d 继续每天灌胃给予 1%羧甲基纤维素钠溶液;顺铂组小鼠腹腔注射顺铂前 7 d 灌胃给予 1%羧甲基纤维素钠溶液,每天 1 次,单次腹腔注射顺铂 3 mg/kg 后 7 d 继续每天灌胃给予 1%羧甲基纤维素钠溶液;顺铂+SCP 组小鼠腹腔注射顺铂前 7 d 灌胃给予 SCP(1%羧甲基纤维素钠溶液配制混悬液)20 mg/kg,每天 1 次,单次腹腔注射顺铂后 7 d 继续每天给予 SCP 20 mg/kg。

1.2.3 小鼠心功能检测

单次腹腔注射顺铂 7 d 后通过超高分辨率小动物超声成像系统 Vevo 3100LT 检测心功能。根据 M 样波形图评价左室收缩末期内径(LVIDs)、左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期容积(LVESV)和左室舒张末期容积(LVEDV)。射血分数(EF)=(LV-EDV-LVESV)/LVEDV $\times$ 100%,缩短分数(FS)=(LVIDd-LVIDs)/LVIDd $\times$ 100%。

1.2.4 心脏组织染色

戊巴比妥钠麻醉处死小鼠取心脏组织,4%多聚甲醛固定并于石蜡包埋。分别按照说明书步骤进行染色,石蜡切片(5 μ m)用苏木素-伊红(HE)染色评价心脏损伤程度,免疫组织化学染色评价心脏组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达水平。

1.2.5 生化指标测定

戊巴比妥钠麻醉处死小鼠,收集小鼠血液,用相应的试剂盒检测血清 LDH 与 CK-MB 水平。

1.2.6 RNA 提取与 mRNA 水平检测

各组 6 只小鼠处死后取心脏组织约 20 mg,Trizol 研磨,加入氯仿,震荡 15 s,室温静置 10 min,4 ℃ 12 000×g 离心 15 min,取上清液,加入 0.5 mL 异丙醇,上下颠倒 10 次,静置 10 min,4 ℃ 12 000×g 离心 10 min,弃上清液,加入 1 mL 75%乙醇,上下颠倒 10 次,静置 10 min,4 ℃ 7 500×g 离心 5 min,弃上清液后 75%乙醇吸净残余,DEPC 水溶解提取的 RNA,Nanodrop 测量 RNA 水平。用 2×Super Mix 将 RNA 反转录成 cDNA,获得的 cDNA 用 SYBR Green

通过实时荧光定量 PCR(real-time quantitative PCR, RT-qPCR)检测炎症因子[白细胞介素(IL)-6、TNF-α、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)和 IL-1β]mRNA 表达水平,引物序列见表 1。qRT-PCR 实验步骤:(1)将反应体系(1 μL cDNA+1 μL 10 μmol/L 正向引物+1 μL 10 μmol/L 反向引物+5 μL SYBR Green+2 μL 无 RNase 双蒸水)加至无 RNAase 的 PCR 八连管中;(2)将八连管盖紧,离心后上机,按照如下程序进行,95 ℃ 5 min,1 个循环;95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,40 个循环;添加设备默认设置的溶解曲线设定。以 β-actin 作为内参,采用 2^{-ΔΔCT} 法分析 IL-6、TNF-α、HMGB1 和 IL-1β mRNA 相对表达水平。

表 1 qRT-PCR 的引物序列

基因	正向引物	反向引物	产物大小(bp)
IL-1β	ACTCCTTAGTCCTCGGCCA	CCATCAGAGGCAAGGAGGAA	89
IL-6	GAGGATACCACTCCCAACAGACC	AAGTGCATCATCGTTGTTCATACA	118
TNF-α	TGATCCGCGACGTGGAA	ACCGCCTGGAGTTCTGGAA	89
HMGB1	GCATCCTGGCTTATCCATTGG	GGTGCTTGTTCATCTGCTG	81
β-actin	CCGTGAAAAGATGACCCAGA	TACGACCAGAGGCATACAG	154

1.2.7 Western blot 检测 NF-κB 的磷酸化水平

各组 6 只小鼠处死后取心脏组织 20~40 mg 裂解,测蛋白水平并配平,以 20 μL 体积 100 μg 总蛋白样上。十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,湿法转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜,分子量≤70×10³ 的蛋白用 0.2 μm 孔径的膜,分子量>70×10³ 的蛋白用 0.45 μm 孔径的膜。90 min 后 5%脱脂牛奶封闭,TBST 洗膜 3 次,每次 5 min,再加入 NF-κB 一抗(5%脱脂奶粉的 TBST 溶液以 1:1 000 稀释)、p-NF-κB(5% BSA 的 TBST 溶液以 1:1 000 稀释)、α-Tubulin(5%脱脂奶粉的 TBST 溶液以 1:1 000 稀释),室温摇床 2 h 后移至 4 ℃ 孵育过夜。次日,TBST 洗膜 3 次,每次 5 min,随后加入辣根过氧化物酶标记的二抗孵育 1 h,TBST 洗涤 3 次。加电化学发光(ECL)反应液(A 液与 B 液 1:1)避光孵育 2 min,曝光仪成像,利用 ImageJ 软件做图像灰度值

统计。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad prism6 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 LSD-*t* 检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SCP 改善顺铂诱导的小鼠心功能障碍与心脏损伤

心功能结果显示:相较于生理盐水组,顺铂组小鼠心脏 EF 和 FS 均明显下降,且血清 LDH 与 CK-MB 水平均明显升高(*P*<0.05);相较于顺铂组,SCP+顺铂组小鼠心脏 EF 和 FS 均明显升高,血清 LDH 与 CK-MB 水平均明显降低(*P*<0.05);3 组小鼠心脏 LVIDs、LVIDd、LVESV、LVEDV 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 2、3。

表 2 3 组小鼠心功能指标比较(*n*=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	EF(%)	FSC(%)	LVIDs(mm)	LVIDd(mm)	LVESV(μL)	LVEDV(μL)
生理盐水组	71.19±4.04	43.22±3.63	2.46±0.08	3.57±0.07	22.37±2.77	42.02±6.37
顺铂组	51.75±2.86 ^a	23.46±1.26 ^b	2.66±0.19	3.80±0.06	26.26±4.92	40.86±7.55
顺铂+SCP 组	65.42±1.80 ^c	39.29±2.77 ^d	2.35±0.17	3.50±0.14	14.34±2.50	38.58±4.07
<i>F</i>	10.78	14.62	1.06	2.64	2.91	0.08
<i>P</i>	0.001 3	0.000 3	0.372 7	0.104 1	0.085 8	0.922 9

^a:*P*<0.01,^b:*P*<0.001,与生理盐水组比较;^c:*P*<0.05,^d:*P*<0.01,与顺铂组比较。

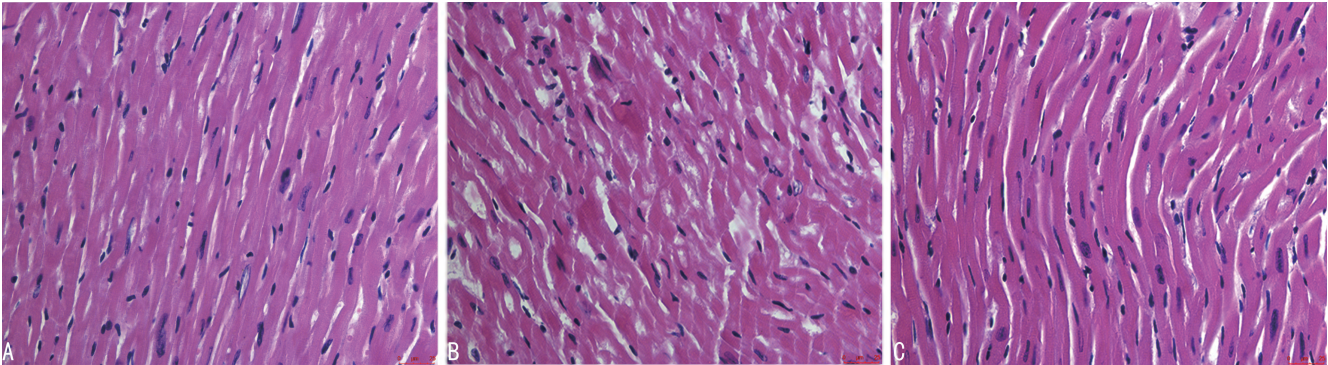
表 3 3 组小鼠血清 LDH 与 CK-MB 水平比较
($n=6,\bar{x}\pm s,U/L$)

组别	LDH	CK-MB
生理盐水组	277.40±15.77	74.63±3.14
顺铂组	396.90±11.80 ^a	145.70±13.43 ^a
顺铂+SCP 组	330.30±5.53 ^b	91.13±8.50 ^c
<i>F</i>	25.71	16.56
<i>P</i>	0.000 1	0.000 1

^a: $P<0.001$,与生理盐水组比较;^b: $P<0.01$,^c: $P<0.001$,与顺铂组比较。

2.2 SCP 对顺铂引起的心肌纤维紊乱有保护作用

HE 染色结果显示:相较于生理盐水组,顺铂组小鼠心肌纤维杂乱而不连续,而顺铂+SCP 组小鼠心肌纤维有序而连续,见图 1。



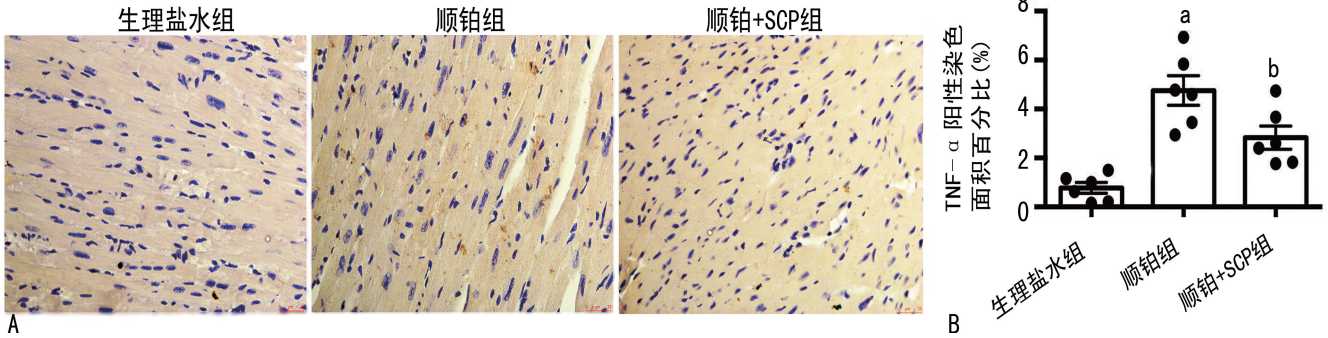
A:生理盐水组;B:顺铂组;C:顺铂+SCP 组。

图 1 心肌组织 HE 染色图(×400)

表 4 3 组小鼠炎症因子 mRNA 表达水平比较($n=6,\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6	TNF- α	HMGB1	IL-1 β
生理盐水组	1.00±0.23	1.00±0.17	1.00±0.21	1.00±0.20
顺铂组	3.33±0.37 ^b	3.29±0.25 ^b	3.00±0.41 ^b	2.47±0.42 ^a
顺铂+SCP 组	1.37±0.20 ^c	1.39±0.34 ^c	1.20±0.21 ^d	1.26±0.29 ^c
<i>F</i>	20.61	21.55	15.99	6.20
<i>P</i>	0.000 1	0.000 1	0.000 1	0.010 9

^a: $P<0.05$,^b: $P<0.001$,与生理盐水组比较;^c: $P<0.05$,^d: $P<0.01$,^e: $P<0.001$,与顺铂组比较。

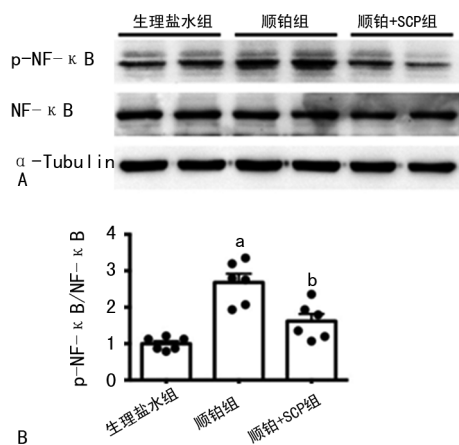


A:心肌组织 TNF- α 免疫组织化学染色(×400);B:TNF- α 阳性表达柱状图;^a: $P<0.001$,与生理盐水组比较;^b: $P<0.05$,与顺铂组比较。

图 2 心肌组织 TNF- α 免疫组织化学染色图与统计分析

2.3 SCP 抑制顺铂诱导的心肌炎症

相较于生理盐水组,顺铂组小鼠心肌组织 IL-6、TNF- α 、HMGB1 和 IL-1 β 的 mRNA 表达水平均明显升高($P<0.05$);相较于顺铂组,顺铂+SCP 组小鼠心肌组织上述各炎症因子的 mRNA 表达水平均明显降低($P<0.05$),见表 4。心肌组织 TNF- α 免疫组织化学染色结果显示:相较于生理盐水组,顺铂组小鼠心肌组织 TNF- α 表达水平明显升高($P<0.05$);相较于顺铂组,SCP+顺铂组小鼠心肌组织 TNF- α 表达水平明显降低($P<0.05$),见图 2。相较于生理盐水组,顺铂组小鼠心肌组织 p-NF- κ B 表达水平明显升高($P<0.05$);相较于顺铂组,顺铂+SCP 组小鼠心肌组织 p-NF- κ B 表达水平明显降低($P<0.05$),见图 3。



A: 心肌组织 NF- κ B 及其磷酸化水平检测电泳图; B: 心肌组织 p-NF- κ B 表达水平柱状图; ^a: $P < 0.001$, 与生理盐水组比较; ^b: $P < 0.01$, 与顺铂组比较。

图 3 Western blot 检测心肌组织 NF- κ B 及其磷酸化水平

3 讨 论

顺铂被发现可用于癌症化疗是源于 20 世纪时铂网状电解产物对大肠杆菌细胞分裂的抑制。而后顺铂在临床中被证明可对抗多种实体瘤,包括肉瘤、软组织癌、骨骼癌、肌肉癌和血管癌等^[1]。但是,顺铂引起的器官组织毒性是顺铂治疗肿瘤的巨大障碍。癌症化疗药物引起的心血管并发症已成为癌症治疗中的常见问题。大量临床病例报道指出了顺铂在临床应用中出现的心脏事件,包括心律失常、心肌炎、心肌病和充血性心力衰竭^[2-4,13-15]。研究表明,顺铂可使血浆肌钙蛋白 I(TPI)、肌酸激酶(CK)和 CK-MB 水平升高,这可能是顺铂诱导心脏功能障碍的主要原因^[16]。同时,顺铂还引起心肌纤维紊乱和心肌细胞空泡细胞质形成等毒性组织学改变^[1]。因此,寻找治疗顺铂引起的心脏毒性并揭示顺铂毒性作用的机制具有重要意义。

五味子作为传统中药,临床被应用于保肝治疗。它的多种天然提取物,如五味子乙素和五味子丙素,均被报道具有抗肿瘤、抗炎和抗氧化活性等药理作用^[5-6]。近年来,五味子及其活性成分在心血管疾病中的保护作用被逐渐发掘,不仅可以缓解去甲肾上腺素引起的心肌肥大与心力衰竭,还可以缓解由脂多糖或阿霉素引起的心肌细胞损伤^[17-19]。在本研究中,小鼠经顺铂处理后观察到心功能(EF 和 FS)明显降低,且 LDH 与 CK-MB 水平均明显升高;不仅如此,经顺铂处理后小鼠心肌纤维紊乱,与既往研究报道一致^[9-10]。SCP 治疗后,小鼠心功能和心脏损伤均有所缓解。以上表明 SCP 具有抗顺铂诱导的心脏毒性作用。

近年来发现,促炎因子的释放可导致细胞焦亡^[20]。炎症小体通过识别细胞外感染源,促进炎症因

子调控蛋白的转录合成,而后释放成熟的细胞因子引起炎症反应^[21-22]。另外,有文献报道炎症反应可驱动心肌肥大和心力衰竭的发生、发展^[23]。本研究发现,腹腔注射顺铂 7 d 后小鼠心脏组织 NF- κ B 磷酸化水平升高,且 IL-6、TNF- α 、HMGB1 和 IL-1 β 的 mRNA 表达水平亦明显升高($P < 0.05$)。经过 SCP 处理后,上述指标均明显降低($P < 0.05$)。这表明 SCP 对顺铂引起的心肌炎症有着缓解作用,并且提示 SCP 缓解顺铂诱导的心脏毒性可能与其抑制心肌炎症反应有关。

综上所述,本研究发现 SCP 能有效抑制顺铂诱导的小鼠心肌纤维紊乱、心功能降低及心肌炎症反应,SCP 可能作为治疗顺铂诱导心脏毒性的候选药物,并且靶向抑制炎症反应对抗顺铂诱导的心脏毒性是一种可行的治疗策略。但本研究尚未深入探讨 SCP 抗顺铂心脏毒性的分子机制及抗炎活性的作用靶点,尚待进一步研究。

参考文献

- [1] DUGBARTEY G J, PEPPONE L J, DE GRA AF I A. An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures[J]. *Toxicology*, 2016, 371: 58-66.
- [2] EL-AWADY E, MOUSTAFA Y M, ABO-ELMATTY D M, et al. Cisplatin-induced cardiotoxicity: mechanisms and cardioprotective strategies[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 335-341.
- [3] TOWNSEND D M, TEW K D, HE L, et al. Role of glutathione S-transferase Pi in cisplatin-induced nephrotoxicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2009, 63(2): 79-85.
- [4] GUGLIN M, ALJAYEH M, SAIYAD S, et al. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia[J]. *Europace*, 2009, 11(12): 1579-1586.
- [5] PARK S Y, PARK S J, PARK T G, et al. Schisandrin C exerts anti-neuroinflammatory effects by upregulating phase II detoxifying/antioxidant enzymes in microglia[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(2): 415-426.
- [6] GUO M, AN F, YU H, et al. Comparative effects of schisandrin A, B, and C on propionibacterium ac-

- nes-induced, NLRP3 inflammasome activation-mediated IL-1 β secretion and pyroptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 129-136.
- [7] 张旻昱, 吴宏伟, 许利平, 等. 五味子及其活性成分治疗心脑血管疾病药理作用的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(8): 1536-1546.
- [8] HOU R, JIN X, GAO Y, et al. Evaluation of the effects of schisandra chinensis on the myocardium of rats with hyperthyroid heart disease by using velocity vector imaging combined with the estimation of p53 expression and calmodulin activity[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5263834.
- [9] XING J J, HOU J G, LIU Y, et al. Supplementation of saponins from leaves of panax quinquefolius mitigates cisplatin-evoked cardiotoxicity via inhibiting oxidative stress-associated inflammation and apoptosis in mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(9): 347.
- [10] ZHAO L, XING C, SUN W, et al. Lactobacillus supplementation prevents cisplatin-induced cardiotoxicity possibly by inflammation inhibition[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(6): 999-1008.
- [11] WANG Y, ZHOU X, CHEN X, et al. Efficacy and safety of shengmai injection for chronic heart failure: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9571627.
- [12] CHE J, YANG S, QIAO Z, et al. Schisandra chinensis acidic polysaccharide partially reverses acetaminophen-induced liver injury in mice[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 140(3): 248-254.
- [13] SHEN D W, POULIOT L M, HALL M D, et al. Cisplatin resistance: a cellular Self-Defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes[J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(3): 706-721.
- [14] RAJA W, MIR M H, DAR I, et al. Cisplatin induced paroxysmal supraventricular tachycardia[J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2013, 34(4): 330-332.
- [15] OZBEN B, KURT R, OFLAZ H, et al. Acute anterior myocardial infarction after chemotherapy for testicular seminoma in a young patient[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2007, 13(4): 439-442.
- [16] DE JONGH F E, VAN VEEN R N, VELTMAN S J, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(8): 1199-1206.
- [17] ZHANG X, ZHAO Y, BAI D, et al. Schizandrin protects H9c2 cells against lipopolysaccharide-induced injury by downregulating Smad3[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(5): e22301.
- [18] YANG M, JIANG X C, WANG L, et al. Schizandrin protects against norepinephrine-induced myocardial hypertrophic injury by inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8129512.
- [19] CHOI E H, LEE N, KIM H J, et al. Schisandra fructus extract ameliorates doxorubicin-induced cytotoxicity in cardiomyocytes: altered gene expression for detoxification enzymes[J]. *Genes Nutr*, 2008, 2(4): 337-345.
- [20] WU C, LU W, ZHANG Y, et al. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis[J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1401-1411. e4.
- [21] DUBOIS H, SORGELOOS F, SARVESTANI S T, et al. Nlrp3 inflammasome activation and gasdermin D-driven pyroptosis are immunopathogenic upon gastrointestinal norovirus infection [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(4): e1007709.
- [22] GOMEZ-LOPEZ N, ROMERO R, TARCA A L, et al. Gasdermin D: evidence of pyroptosis in spontaneous preterm labor with sterile intra-amniotic inflammation or intra-amniotic infection[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 82(6): e13184.
- [23] LI N, ZHOU H, WU H, et al. STING-IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3[J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101215.