

药物的心脏毒性及其评价方法的研究进展

张 鲁^{1,2}, 崔海燕^{1,2}, 朱明宇^{1,2*}

1. 天津市肿瘤医院, 天津 300060

2. 天津市肿瘤医院空港医院, 天津 300308

摘 要: 药物的心脏毒性研究已经成为药物临床安全性评价的一项重要内容。随着上市药物的逐步增多, 心脏毒性药物不良反应的报道也呈现上升趋势, 近年来药物心脏毒性评价的研究也越来越受到国内外学者的青睐, 但是药物心脏毒性评价还没有建立一套客观准确的体外方法。拟全面归纳了心脏毒性药物的分类, 整合了药物心脏毒性评价的方法, 并对药物心脏毒性评价新技术进行了介绍, 为心脏毒性药物的安全性评价工作的开展提供了思路。

关键词: 心脏毒性药物; 蒽环类; β 受体类; 离子通道类; 心脏毒性; 评价方法; 评价技术

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)11-2441-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.043

Research progress on cardiotoxic drugs and its safety evaluation method

ZHANG Lu^{1,2}, CUI Hai-yan^{1,2}, ZHU Ming-yu^{1,2}

1. Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China

2. Tianjin Cancer Hospital Airport Hospital, Tianjin 300308, China

Abstract: The study of drug cardiotoxicity has become an important part of the clinical safety evaluation of drugs. With the gradual increase of marketed drugs, the reports of adverse reactions of cardiotoxic drugs have also shown an upward trend. In recent years, research on drug cardiotoxicity evaluation has also been favored by scholars at home and abroad. However, an objective set of drug cardiotoxicity evaluation has not yet been established. This article comprehensively summarizes the classification of cardiotoxic drugs, integrates the methods of drug cardiotoxicity evaluation, and introduces new technologies for drug cardiotoxicity evaluation, which provides ideas for the development of the safety evaluation of cardiotoxic drugs.

Key words: cardiotoxicity of drug; anthracyclines; β receptors; ion channels; cardiotoxicity; evaluation method; evaluation technology

药物的心脏毒性是指药物对心脏的正常生理功能产生影响或损害的药效反应, 其毒性表现主要包括心肌收缩力减弱、心肌缺血、心力衰竭等^[1-3]。在上市销售的药物中, 许多药品都表现出了显著的心脏毒性, 这在临床药物使用方面产生了极大的影响^[4-5]。其中心血管毒性占上市药物毒性比例的26%^[6], 近年在中国药品市场因心血管毒性撤市的药物品种见表 1^[5]。心血管药物的毒性不但在经济方面造成了巨大的损失, 对人类的健康也产生了极大的危害。因此, 药物的心脏毒性研究已经成为药

物临床安全性评价的重要内容。本文归纳了心脏毒性药物的分类, 整合了药物心脏毒性评价的方法, 并对药物心脏毒性评价新技术进行了介绍。

1 心脏毒性药物的类型

1.1 蒽环类

蒽环类药物是临床上常用的抗肿瘤药物之一, 主要包括阿霉素、柔红霉素、表阿霉素, 虽然其抗癌效果显著, 但是大量的临床研究发现该类具有严重的不良反应, 而心脏毒性尤为突出。蒽环类药物引发心脏毒性的机制较为复杂, 主要包括自由

收稿日期: 2021-10-20

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81700183); 天津医科大学肿瘤医院科研项目(1810)

作者简介: 张 鲁(1985—), 男, 助理研究员, 博士研究生, 从事肿瘤药物的安全性评价和基因检测研究。E-mail: 13920026618@163.com

*通信作者: 朱明宇 E-mail: zhumingyu0908@163.com

表 1 因心血管不良反应撤市的药物情况

Table 1 Drug withdrawal due to adverse cardiovascular reactions

| 编号 | 药名 | 类别 | 上市时间 | 撤市时间 |
|----|-------|-------------|--------|--------|
| 1 | 西沙比利 | 胃肠动力药 | 1988 年 | 2000 年 |
| 2 | 替加色罗 | 胃肠动力药 | 2002 年 | 2007 年 |
| 3 | 伐地昔布 | 非甾体抗炎药 | 2001 年 | 2005 年 |
| 4 | 罗非昔布 | 非甾体抗炎药 | 1999 年 | 2004 年 |
| 5 | 特非那定 | 抗组胺药 | 1982 年 | 1997 年 |
| 6 | 阿司咪唑 | 抗组胺药 | 1983 年 | 1999 年 |
| 7 | 右丙氧芬 | 镇痛药 | 1957 年 | 2010 年 |
| 8 | 西布曲明 | 减肥药 | 1997 年 | 2010 年 |
| 9 | 芬氟拉明 | 减肥药 | 1973 年 | 1997 年 |
| 10 | 右芬氟拉明 | 减肥药 | 1996 年 | 1997 年 |
| 11 | 培高利特 | 帕金森综合征的辅助治疗 | 1988 年 | 2007 年 |
| 12 | 硫利达嗪 | 抗精神病药 | 1959 年 | 2005 年 |
| 13 | 氯丁替诺 | 中枢镇咳药 | 1961 年 | 2007 年 |
| 14 | 氟司喹南 | 抗心力衰竭药 | 1992 年 | 1993 年 |
| 15 | 恩卡尼 | 抗心律失常药 | 1986 年 | 1991 年 |
| 16 | 格帕沙星 | 抗菌药 | 1997 年 | 1999 年 |

基、钙超载、能量代谢障碍、细胞凋亡。

1.1.1 自由基的氧化损伤 自由基学说是葱环类药物产生心脏毒性的机制之一。研究表明,葱环类药物可在多种还原酶的作用下还原为半醌类自由基,这些自由基引发了线粒体的过氧化反应^[7],氧自由基不但可以极大地影响邻近细胞,同时还可诱发羟自由基次级产物而产生更大的毒性,从而损伤心肌细胞^[8]。Clayton 等^[9]研究表明,口服阿霉素可以通过结合内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)或还原型辅酶 II(NADPH)等还原酶增加超氧化物的含量,减少 NO 的比例,导致形成过氧化亚硝酸盐,从而引发心脏毒性。Belbellaa 等^[10]发现,阿霉素可以抑制心肌细胞过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的活性,推测葱环类药物可能与其抑制 DNA、RNA 和蛋白质的生物合成有关。Dubois-Deruy 等^[11]研究表明,心肌细胞在正常生理条件下只有极少量的游离铁离子,而大部分的铁离子是以结合铁的形式存在。结合的铁蛋白可以防止铁离子溢出损伤组织和细胞。但在病理条件下结合的蛋白释放出了具有活性的 Fe²⁺,这样就产生了氧自由基,导致心肌受损。

1.1.2 钙超载和能量代谢障碍 线粒体、肌膜和肌浆网上的 Ca²⁺在正常情况下可以维持心肌细胞兴奋-收缩耦联作用。葱环类药物可以通过激活 Ca²⁺

通道使胞浆中的 Ca²⁺增加^[12],在极短的时间内增加了细胞内 Ca²⁺浓度,致使心律失常发生,这种现象就是钙超载。Rodrigues 等^[13]研究发现葱环类药物可以导致心肌细胞中 Ca²⁺浓度升高,且细胞的形态学改变与其有一定的相关性。Alanazi 等^[14]研究证实,葱环类药物能通过下调心肌细胞肌浆网膜上的 Ca²⁺-ATP 酶相关的基因表达影响 Ca²⁺-ATP 酶的合成,降低了其活性,导致摄取 Ca²⁺的能力下降,致使线粒体产生 ATP 供应的障碍,从而加重心肌细胞的损伤,甚至可以导致心肌细胞死亡。Anjos 等^[15]发现阿霉素可以抑制心肌细胞中的 ADP/ATP 移位酶活性,降低了三磷酸腺苷的水平,使得心肌细胞中的能量代谢受到影响,从而不可逆地损害心肌细胞的功能。

1.1.3 细胞凋亡 近年来的研究表明葱环类药物对心脏的毒性是通过累积和剂量相关的方式引起心肌损害^[16],研究显示许多调节心肌细胞凋亡的基因和指标被激活。Karimi 等^[17]研究表明,阿霉素引发心肌细胞凋亡可能通过产生了大量的干扰素、肿瘤坏死因子、FasL 蛋白以及增加 Bax/Bcl-2 的比例引起的。Yoon 等^[18]研究证实,阿霉素能够通过激活凋亡基因 Bcl-x1 表达下调,引起了心肌细胞凋亡的现象。

1.2 β 受体类

β 受体主要分为 β_1 、 β_2 、 β_3 3种类型,是一类广泛存在于机体组织细胞上的、介导许多重要生理功能的受体。 β_1 受体主要分布于心脏,可增加心肌收缩性、自律性和传导功能; β_2 受体主要分布于血管平滑肌、支气管平滑肌和心肌等,起到松弛支气管平滑肌、扩张血管等作用; β_3 受体主要分布于白色和棕色的脂肪组织,能够调节能量代谢,增强心脏负性肌力、舒张血管平滑肌。目前为止, β 受体类对心脏产生毒性研究最多的就是以异丙肾上腺素和血管紧张素II造成的心肌细胞肥大^[19-20]。异丙肾上腺素是合成儿茶酚胺类所必需的一类 β 受体激动剂。研究表明,单次或隔天腹腔注射或皮下注射异丙肾上腺素的大鼠能够引起冠状动脉血压异常的状况,并可以促进炎症因子表达,从而造成心肌组织损伤,甚至造成心肌坏死^[21-23]。在心肌细胞的实验研究中,国内外许多学者多将异丙肾上腺素作为导致心肌细胞产生肥大现象的工具药使用,并以总蛋白含量、ANP基因,BNP基因为指标,模型组大鼠心肌细胞体积、总蛋白的量和心肌肥厚基因ANP的表达明显上调^[24-26]。

1.3 离子通道类

离子通道类的心脏毒性药物主要可以分为3类:钠通道类、钾通道类和钙通道类。钠离子通道类药物主要是通过阻断心肌细胞膜块中的钠通道影响心肌细胞中的动作电位钠离子内流,降低了心肌细胞的自律性,不同程度地减慢0相除极、减慢传导的作用^[27]。钾离子通道类阻断药物主要是通过抑制动作电位2相钾离子外流,使心肌细胞动作电位时程和有效不应期延长,但是该类药物不会减慢传导,能够消除折返性心律失常^[27]。钙离子通道药物可以抑制管道,抑制钙离子内流,诱发房室结传导减慢^[28]。大多数药物可以同时影响几种离子通道。哇巴因等强心苷类可以通过抑制 Na^+ 、 K^+ -ATPase离子泵而产生一定的心脏毒性^[29]。乌头碱不但可以引起心肌细胞的钠通道持续性的开放^[30]、钙离子浓度的升高^[31],还能抑制钾离子流,延长动作电位时程,且伴随有早后除极活动^[32]。

2 药物心脏毒性的评价模型类型

药物心脏毒性评价的模型主要可以分为体内模型、体外模型两大类。

2.1 体内方法

体内模型评价方法是以鼠、兔、狗等哺乳动物

为代表的研究类型。这类方法属于药物心脏毒性安全性评价的经典成熟的研究对象,可以从整体水平直接体现药物的心脏毒性。但动物具有实验周期长、费用昂贵、受到法律限制等问题,不适合药物研发早期药物毒性的高通量筛选^[33]。因此,这种以体内传统的药物毒性评价方法已经不再适合在药物开发、法定检测等领域中应用。

2.2 体外方法

体外模型评价方法是以细胞、组织、离体器官为代表的研究类型,目前建立的比较成熟的评价心脏毒性的体外评价体系有斑马鱼、心肌细胞、诱导多功能干细胞、离心心脏和心脏组织。

2.2.1 斑马鱼 斑马鱼是一种脊椎动物,最初应用在遗传学研究中,近年来受到了毒理学家的青睐。斑马鱼产卵多、体积小、发育快、易于饲养、便于观察,符合动物实验“3R”原则,而且具有完善的胚胎和遗传学操作技术,解剖结构、生理过程和对药物的毒性反应与人相比近似,适合药物毒性的高通量筛选。Berghmans等^[34]利用斑马鱼进行药物的早期安全性评价研究时发现,斑马鱼可以对心脏、肠、视觉功能等产生副作用影响的药物进行预测。Garland等^[35-36]利用斑马鱼模型研究表明,多环芳烃化合物可引起斑马鱼心脏环化不全和形态学的改变,并且能够引起心跳和血流的改变,提示多环芳烃对斑马鱼心室功能和外周血液循环功能具有一定的毒性影响。徐诚等^[37]利用斑马鱼模型建立了阿奇霉素心脏毒性的体外评价方法,发现阿奇霉素对斑马鱼胎心有明显的心脏毒性作用,且与阿奇霉素的浓度呈正相关关系。

2.2.2 心肌细胞 心肌细胞没有分裂增殖的能力,属于终末分化的细胞,因此一般采用新生乳鼠的心室肌组织,用原代培养的方法获取。心肌细胞的原代培养是指把心脏组织剪切成块,用生物酶消化的方式使之分散成单个心肌细胞,在体外适宜的条件下生长、繁殖并保持其结构和功能特性的技术。体外培养的心肌细胞不但具有心肌细胞独特的自发性节律性、同步搏动等特点,还排除了机体神经、体液等各种复杂因素干扰,具有良好的稳定性、重复性,这种方法自1960年Harlye教授首次成功培养了哺乳动物的心肌细胞后已成为较常见的用于药物心脏毒性评价的体外模型。Gorini等^[38]通过双氧水作用心肌细胞造成的氧化损伤模型,阐明了金属硫蛋白通过结合磷脂类等大分子化合物保护心

肌细胞免受氧化损伤的机制。Liu 等^[39]根据体外心肌细胞模型发现破坏细胞内的钙离子流紊乱是乌头碱产生心脏毒性的重要原因之一。Kicinska 等^[40]采用体外心肌细胞评价的方法研究发现原花青素是通过 PI3K/Akt/GSK-3 β 和钾离子通道产生的抗氧化保护作用。到目前为止, 心肌细胞作为新药评价心脏毒性的可靠方法已得到国内外研究者的认可。

2.2.3 诱导多功能干细胞 诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPS cells) 是由日本科学家山中伸弥在 2006 年提出的, 这种细胞主要利用病毒载体将 4 个转录因子 (Oct4、Sox2、Klf4 和 c-Myc) 的组合转入分化的体细胞内, 打乱其内部的编程, 从而得到一种类似胚胎干细胞的全能型细胞。由于 iPS 技术不使用胚胎细胞或卵细胞而不涉及伦理学问题, 因此受到了国外学者的广泛应用。基于体外实时分析系统, iPSC-CMs 细胞被广泛用于致心律失常药物的评价系统中^[41-42]。

2.2.4 离体心脏和心脏组织 这种模型应用较多的主要是 Langendorf 法离体心脏灌流模型^[43], 具有重复性高、稳定性强、技术要求相对较低的优点。该方法主要是指通过对受试动物的离体心脏进行恒温、恒压冠脉灌流, 给予药物作用于冠脉血管上, 以心率和振幅为主要指标考察药物的心脏毒性。但是由于这种离体模型耗时耗力, 而且数据简单, 持续周期时间较短而不利于长期毒性的分析, 因此受到了极大地限制。

3 药物心脏毒性评价新技术的应用

3.1 心肌酶谱

心肌酶谱包括心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH) 等, 这些具有高度特异性的血清学指标由于检测灵敏度强而广泛应用于检测心肌损伤。Sanchis 等^[44]研究发现当心肌细胞受损、细胞膜破坏时, cTnT 弥散在外周血中, 并且在心肌损伤后的 5~8 d 出现增高的现象。廖章萍等^[45]研究发现心肌细胞受损后, 其细胞悬液中的 LDH 值比空白对照组增加了 4.5 倍。

3.2 代谢组学技术

自 1999 年, Nicholson 教授正式提出代谢组学以来, 这种继基因组学、转录组学、蛋白质组学之后发展起来的新型技术已得到广泛应用^[46]。代谢组学的研究对象是生物体因病理、生理刺激改变产生的内源性小分子化合物。代谢组学主要的检测样品为血液、尿液、细胞、细胞培养液等, 通过采用气

相色谱 - 质谱联用 (GC-MS)、液相色谱 - 质谱联用 (LC-MS)、核磁共振 (NMR) 等分离分析技术, 结合高通量统计分析方法达到全面、高通量分析生物体内代谢途径的目的。代谢组学技术目前已在早期肾毒性生物标志物预测方面取得一定的进展^[47], 在心脏毒性评价领域也将展现极大的发展潜力。

3.3 PCR Array 技术

PCR Array 是一种高质量的实时定量 PCR, 该技术是基于 Qiagen 公司的 14 000 以上的基因而设计出的、可靠灵敏分析基因表达的产品。这种技术可以为毒理、病理、免疫研究提供一种全方位检测基因轮廓的方法。大鼠心脏毒性 PCR Array 就是基于这种背景诞生的一种基因特异性扩增技术, 该技术包含了 Qiagen 公司研究开发的关于心脏毒性可能的潜在心脏毒性生物标记物^[48-49]。通过对这些有限的心脏毒性基因分析, 更快更有效的数据就能被获得, 从而可以得到更有意义的结果。

3.4 实时细胞分析系统监测

实时无标记动态细胞分析技术 (real time cellular analysis, RTCA) 是艾森生物和罗氏公司共同开发的全球独有专利核心技术。该技术采用特殊制作工艺将微电极阵列整合在细胞培养板上。接种的细胞在培养板底部生长、增殖, 根据电阻信号的改变进行实时监测, 并能够将测试的结果转化成相应的定量信号, 这种收集到的数据与细胞的实时功能状态改变呈相关性。根据实时动态的电极阻抗检测可以获得细胞生理功能相关的生物学信息, 包括细胞生长、伸展、形态变化、死亡、贴壁。xCELLigence RTCA 实时无标记细胞功能分析仪就是基于这一核心技术研制和开发的新一代细胞功能实时动态量化分析工具, 可广泛应用于细胞生物学、分析生物学、肿瘤学、生物化学、毒理学等多种学科领域和药物筛选、研发、生产、质量控制过程。到目前为止, 对细胞株和原代心肌细胞进行精确、定量的检测均已取得成功^[50-52]。这为进行心脏毒性的早期诊断提供了一种可靠的评价方法。

4 结语

在过去的几十年里, 尽管药物研究已取得巨大成绩, 但是药品从开发到上市的整个阶段过程中, 安全性评价仍占至关重要的地位。许多药物即使上市后仍由于出现了研发阶段未能发现的毒性反应而遭受撤市, 而心脏毒性就是重要的不良反应之一。如何进行心脏毒性评价一直是国内外学者研究

的热点和难点。

用于药物心脏毒性评价的模型有两大类：一类是以包括以啮齿类哺乳动物为代表的体内评价模型，可从整体水平直观地反映药物的毒性作用；另一类是以细胞、离体组织为代表的体外评价模型，符合“3R”理论，具有快速、简便、条件可控等优点。但是，两类评价方法同样存在很大不足，体内评价方法由于耗时长、耗材大、动物伦理学等因素限制了其使用范围；而体外评价方法由于不直接、非整体、特异性不强等导致了心脏毒性评价说服力不强的缺陷。因此，如何寻找一种能够准确、灵敏的生物相关体外评价模型系统可以高特异性、高通量地进行心脏毒性评价成为了临床心脏毒性药物安全性评价的最大挑战之一，而在“3R”理论的指导下，如何建立可靠、稳定、快速的毒性评价方法，还需要科研工作者继续努力探讨，也必然会成为今后研究的主流。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, *et al.* Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 309-325.
- [2] Tocchetti C G, Cadeddu C, Di Lisi D, *et al.* From molecular mechanisms to clinical management of antineoplastic drug-induced cardiovascular toxicity: A translational overview [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(18): 2110-2153.
- [3] Schwach V, Slaats R H, Passier R. Human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for assessment of anticancer drug-induced cardiotoxicity [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 50.
- [4] Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, *et al.* Definition of hidden drug cardiotoxicity: Paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(22): 1771-1777.
- [5] 毛璐, 高杰. 因心血管不良反应撤市的药物情况分析 [J]. *中国药房*, 2013, 24(6): 560-564.
- [6] Sutherland J J, Webster Y W, Willy J A, *et al.* Toxicogenomic module associations with pathogenesis: A network-based approach to understanding drug toxicity [J]. *Pharmacogenomics J*, 2018, 18(3): 377-390.
- [7] Rocca C, Pasqua T, Cerra M C, *et al.* Cardiac damage in anthracyclines therapy: Focus on oxidative stress and inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(15): 1081-1097.
- [8] Sheibani M, Nezamoleslami S, Faghir-Ghanesefat H, *et al.* Cardioprotective effects of dapson against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(3): 563-571.
- [9] Clayton Z S, Brunt V E, Hutton D A, *et al.* Doxorubicin-induced oxidative stress and endothelial dysfunction in conduit arteries is prevented by mitochondrial-specific antioxidant treatment [J]. *Cardio Oncol*, 2020, 2(3): 475-488.
- [10] Belbellaa B, Reutenauer L, Messaddeq N, *et al.* High levels of frataxin overexpression lead to mitochondrial and cardiac toxicity in mouse models [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 19: 120-138.
- [11] Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, *et al.* Oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 864.
- [12] Kim S H, Park Y, Lim J W, *et al.* Effect of docosahexaenoic acid on Ca²⁺ signaling pathways in cerulein-treated pancreatic acinar cells, determined by RNA-sequencing analysis [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1445.
- [13] Rodrigues P G, Miranda-Silva D, Costa S M, *et al.* Early myocardial changes induced by doxorubicin in the nonfailing dilated ventricle [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3): H459-H475.
- [14] Alanazi A, Fadda L, Alhusaini A, *et al.* Antioxidant, antiapoptotic, and antifibrotic effects of the combination of liposomal resveratrol and carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(7): e22492.
- [15] Anjos M, Fontes-Oliveira M, Costa V M, *et al.* An update of the molecular mechanisms underlying doxorubicin plus trastuzumab induced cardiotoxicity [J]. *Life Sci*, 2021: 119760.
- [16] Palaskas N, Lopez - Mattei J, Durand J B, *et al.* Immune checkpoint inhibitor myocarditis: Pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2): e013757.
- [17] Karimi S, Hosseinimehr S J, Mohammadi H R, *et al.* Zataria multiflora ameliorates cisplatin-induced testicular damage via suppression of oxidative stress and apoptosis in a mice model [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(6): 607.
- [18] Yoon J J, Son C O, Kim H Y, *et al.* Betulinic Acid protects DOX-triggered cardiomyocyte hypertrophy response through the GATA-4/Calcineurin/NFAT pathway [J]. *Molecules*, 2021, 26(1): 53.
- [19] Putinski C, Abdul - Ghani M, Brunette S, *et al.* Caspase cleavage of gelsolin is an inductive cue for pathologic

- cardiac hypertrophy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(23): e010404.
- [20] Keihanian F, Moohebat M, Saeidinia A, *et al*. Therapeutic effects of medicinal plants on isoproterenol- induced heart failure in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111101.
- [21] Alabi B, Omobowale T, Badejo J, *et al*. Protective effects and chemical composition of *Corchorus olitorius* leaf fractions against isoproterenol-induced myocardial injury through p65NFkB-dependent anti-apoptotic pathway in rats [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2020, 31(5):/j/jbcpp.2020.31.issue-5/jbcpp-2019-0108/jbcpp-2019-0108.xml.
- [22] Bei W, Jing L, Chen N. Cardio protective role of wogonin loaded nanoparticle against isoproterenol induced myocardial infarction by moderating oxidative stress and inflammation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 185: 110635.
- [23] Khalaf H M, Abdalla A M, Ahmed A F, *et al*. Role of nitric oxide in mediating the cardioprotective effect of agomelatine against isoproterenol-induced myocardial injury in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(10): 1809-1823.
- [24] 张博雅, 高 晟. 黄芪甲苷对心肌细胞保护作用机制的研究进展 [J]. *天津医药*, 2020, 48(2): 156-160.
- [25] 陶善珺, 任尤楠, 赵梦秋, 等. 丹酚酸 B 对糖尿病血糖波动模型大鼠胰岛细胞的保护作用 [J]. *中草药*, 2016, 47(17): 3058-3063.
- [26] Sies H, Jones D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 363-383.
- [27] Vaughan W E. The experimental basis for the choice of antiarrhythmic drug [J]. *Adv Cardiol*, 1970, 4: 275-289.
- [28] Singh B N. Current antiarrhythmic drugs: An overview of mechanisms of action and potential clinical utility [J]. *J Cardiovasc Electr*, 1999, 10(2): 283-301.
- [29] Yu H, Cui X, Zhang J, *et al*. Heterogeneity of signal transduction by Na-K-ATPase α -isoforms: role of Src interaction [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(2): C202-C210.
- [30] Anaegoudari A, Azdaki N, Khazdair M R. A comprehensive review of cardiotoxic effects of selected plants [J]. *Toxin Re*, 2020: 1-10.
- [31] Kamisli S, Basaran C, Batcioglu K, *et al*. Neuroprotective effects of the new Na channel blocker rs100642 in global ischemic brain injury [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(2): 467-474.
- [32] Wang X, Jia Q, Yu Y, *et al*. Inhibition of the $I_{Na/K}$ and the activation of peak I_{Na} contribute to the arrhythmogenic effects of aconitine and mesaconitine in guinea pigs [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(2): 218-229.
- [33] Johnston H J, Verdon R, Gillies S, *et al*. Adoption of in vitro systems and zebrafish embryos as alternative models for reducing rodent use in assessments of immunological and oxidative stress responses to nanomaterials [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2018, 48(3): 252-271.
- [34] Berghmans S, Jette C, Langenau D, *et al*. Making waves in cancer research: New models in the zebrafish [J]. *Biotechniques*, 2005, 39(2): 227-237.
- [35] Patel J, Nembhard W N, Politis M D, *et al*. Maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of isolated congenital heart defects among offspring [J]. *Environ Res*, 2020, 186: 109550.
- [36] Garland M A, Geier M C, Bugel S M, *et al*. Aryl hydrocarbon receptor mediates larval zebrafish fin duplication following exposure to benzofluoranthenes [J]. *Toxicol Sci*, 2020, 176(1): 46-64.
- [37] 徐 诚, 张春兰, 邵文涛, 等. 纳米氧化锌暴露对斑马鱼胚胎心脏发育的毒性效应和机制研究 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(6): 655-660.
- [38] Gorini S, De Angelis A, Berrino L, *et al*. Chemotherapeutic drugs and mitochondrial dysfunction: focus on doxorubicin, trastuzumab, and sunitinib [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 7582730.
- [39] Liu C M, Lin F Z, Chen Y C, *et al*. Concurrent increases in post-pacing action potential duration and contractility predict occurrence of ventricular arrhythmia [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(12): 1783-1791.
- [40] Kicinska A, Jarmuszkiewicz W. Flavonoids and mitochondria: Activation of cytoprotective pathways? [J]. *Molecules*, 2020, 25(13): 3060.
- [41] Xu D, Fang J, Hu N. Multifunctional cardiomyocyte-based biosensor for electrophysiology-mechanical beating-growth viability monitoring [A] // 2021 IEEE 16th International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (NEMS). IEEE, 2021: 1374- 1377.
- [42] van den Brink L, Brandão K O, Yiangou L, *et al*. Cryopreservation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes is not detrimental to their molecular and functional properties [J]. *Stem Cell Res*, 2020, 43: 101698.
- [43] 李明华, 赵德华, 张贵卿. 马钱子碱对豚鼠心脏乳头肌动作电位的影响 [J]. *中国药理学通报*, 1997, 13(2): 157-159.
- [44] Sanchis J, Avanzas P. Identifying the patient subset with highest inflammation levels in acute coronary syndromes [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 286: 13-14.

- [45] 廖章萍, 刘 丹, 王淑霞, 等. AE3 通过 NO 通路参与心肌细胞缺氧预适应的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(1): 39-43.
- [46] Nicholson J K, Lindon J C, Holmes E. Metabonomics: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. *Xenobiotica*, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [47] Won A J, Kim S, Kim Y G, *et al.* Discovery of urinary metabolomic biomarkers for early detection of acute kidney injury [J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(1): 133-144.
- [48] Gomez - Sosa J F, Caviedes - Bucheli J, Diaz - Barrera L E, *et al.* Gene expression of growth factors with angiogenic potential in human dental pulp tissue from teeth with complete and incomplete root development [J]. *Int Endod J*, 2019, 52(12): 1716-1722.
- [49] Li Y, Ju D. The role of autophagy in nanoparticles- induced toxicity and its related cellular and molecular mechanisms [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1048: 71-84.
- [50] Pointon A, Harmer A R, Dale I L, *et al.* Assessment of cardiomyocyte contraction in human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *Toxicol Sci*, 2015, 144(2): 227-237.
- [51] Zhang X, Guo L, Zeng H, *et al.* Multi-parametric assessment of cardiomyocyte excitation-contraction coupling using impedance and field potential recording: A tool for cardiac safety assessment [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2016, 81: 201-216.
- [52] Higa A, Hoshi H, Takagi M. Differing responses of human stem cell-derived cardiomyocytes to arrhythmogenic drugs, determined using impedance measurements [J]. *Fundam Toxicol Sci*, 2016, 3(2): 47-53.

[责任编辑 解学星]