

阿霉素急性心脏毒性大鼠造模方法研究

吕清波, 潘均华, 李 帅, 王 怡, 舒乐新*

天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 目的 研究应用阿霉素制备急性心脏毒性大鼠模型的最佳给药方案。方法 雄性 Wistar 大鼠 45 只, 分别编号并随机分为对照组($n=12$)、模型组 1($n=20$)和模型组 2($n=13$)。模型组 1 大鼠按 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 阿霉素, 每 2 天 1 次, 持续 16 d, 累积剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 考察累积剂量为 15、 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时的药效学指标; 模型组 2 大鼠按 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 阿霉素, 每 2 天 1 次, 持续 10 d, 累积剂量为 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 考察累积剂量为 15、 20 、 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时药效学指标; 对照组大鼠给予与模型组 1 同等剂量的生理盐水, 每 2 天 1 次, 持续 16 d。观察各组大鼠的一般状态、死亡率、超声心动图、心脏指数以及血清中肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。结果 与对照组比较, 模型组 1 大鼠第 6、8、10、12、14、16 天体质量显著下降 ($P < 0.05$, 0.01); 模型组 2 第 4、6、8、10 天体质量显著下降 ($P < 0.05$, 0.01); 模型组 1 和 2 大鼠均出现精神状况不佳, 进食量降低, 活动强度减弱等情况, 且部分鼠出现腹泻, 模型组 2 大鼠腹泻情况比模型组 1 更严重。对照组未出现大鼠死亡, 阿霉素累积剂量为 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 模型组 1、2 死亡率分别为 30%、15.4%; 累积剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 模型组 1、2 死亡率分别为 70%、46.2%; 累积剂量为 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 模型组 2 的死亡率为 69.2%。与对照组比较, 阿霉素累积给药 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 模型组 1 左室舒张末期内径 (LVIDd)、收缩期室间隔厚度 (IVSs)、左室质量 (LV Mass) 均显著减小 ($P < 0.05$); 模型组 2 的舒张期室间隔厚度 (IVSd)、IVSs、舒张期左室后壁厚度 (LVPWd)、收缩期左室后壁厚度 (LVPWs)、LV Mass 均显著减小 ($P < 0.05$, 0.01)。阿霉素累积给药 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 模型组 1 的 LVIDd、LVPWs、LV Mass 均显著减小 ($P < 0.05$, 0.01); 模型组 2 的左室射血分数 (EF)、短轴缩短率 (FS)、IVSd、IVSs、LVPWs 均显著减小 ($P < 0.01$), 左室收缩末期内径 (LVIDs)、收缩期左室容积 (LV Vols) 显著增加 ($P < 0.05$)。阿霉素累积给药 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 模型组 2 的 FS、IVSd、IVSs、LV Mass 均显著减小 ($P < 0.01$), LV Vols 显著增加 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 模型组 2 的心脏指数显著增加 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 阿霉素累积给药 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 模型组 2 的血清 CK 和 CK-MB 水平显著升高 ($P < 0.01$); 阿霉素累积给药 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 模型组 2 的血清 CK、LDH、CK-MB 水平皆显著升高 ($P < 0.01$)。结论 阿霉素单次 ip $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每 2 天 1 次, 持续 4 次, 累积剂量 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 造模效果更佳。

关键词: 阿霉素; 心脏毒性; 心肌损伤; 模型

中图分类号: R926 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 02-0301-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.014

Study on model establishment of adriamycin induced acute cardiotoxicity in rats

LÜ Qingbo, PAN Junhua, LI Shuai, WANG Yi, SHU Lexin

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective To study the best administration scheme of adriamycin in the preparation of acute cardiotoxicity rat model. **Methods** Forty five male Wistar rats were numbered and randomly divided into control group ($n=12$), model group 1 ($n=20$) and model group 2 ($n=13$). The rats in model group 1 were ip treated with $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ adriamycin once every two days for 16 days, and the cumulative dose was $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. The pharmacodynamic indexes were investigated when the cumulative dose was 15 and $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Model group 2 rats were ip treated with $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ adriamycin once every two days for 10 days, and the cumulative dose was $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. The pharmacodynamic indexes were investigated when the cumulative dose was 15, 20 and $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Rats in the control group were given the same dose of normal saline as model group 1, once every 2 d for 16 d. The general state, mortality, echocardiography, cardiac index and the levels of creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH) in serum were observed. **Results** Compared with control group, the mass of rats in model group 1 decreased significantly on the 6th, 8th, 10th, 12th, 14th and 16th days ($P < 0.05$, 0.01), and the mass of rats in model group 2 decreased significantly on 4th, 6th, 8th and 10th days decreased significantly ($P < 0.05$, 0.01). The rats in model group 1 and 2 had poor

收稿日期: 2021-06-15

第一作者: 吕清波 (1995—), 女, 汉族, 硕士研究生在读, 研究方向为中医药治疗心血管疾病。E-mail: lvqingbo923@163.com

*通信作者: 舒乐新 (1983—), 女, 汉族, 实验师, 研究方向为中药分析与毒理。E-mail: shulexin@tjtcu.edu.cn

mental condition, decreased food intake and activity intensity, and some rats had diarrhea. The diarrhea in model group 2 was more serious than that in model group 1. When the cumulative dose of adriamycin was $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the mortality of model group 1 and 2 were 30% and 15.4% respectively; When the cumulative dose was $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the mortality of model group 1 and 2 were 70% and 46.2% respectively; When the cumulative dose was $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the mortality of model group 2 was 69.2%. Compared with control group, when the cumulative dose of adriamycin was $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the left ventricular end diastolic diameter (LVIDd), systolic ventricular septal thickness (IVSs) and left ventricular mass (LV mass) in model group 1 decreased significantly ($P < 0.05$); The diastolic ventricular septal thickness (IVSd), IVSs, diastolic left ventricular posterior wall thickness (LVPWd), systolic left ventricular posterior wall thickness (LVPWs) and LV mass in model group 2 decreased significantly ($P < 0.05, 0.01$). When the cumulative dose was $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the LVIDd, LVPWs and LV mass of model group 1 decreased significantly ($P < 0.05, 0.01$); In model group 2, left ventricular ejection fraction (EF), short axis shortening rate (FS), IVSd, IVSs, LVPWs decreased significantly ($P < 0.01$), left ventricular end systolic diameter (LVIDs) and systolic left ventricular volume (LV Vols) increased significantly ($P < 0.05$). When the cumulative dose was $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, in model group 2, FS, IVS, D, IVS, s and LV mass decreased significantly ($P < 0.01$) and LV Vols increased significantly ($P < 0.05$). Compared with control group, the cardiac index of model group 2 increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of serum CK and CK-MB in model group 2 increased significantly when adriamycin was administered cumulatively at $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($P < 0.01$). When doxorubicin was given $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the levels of serum CK, LDH and CK-MB in model group 2 increased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** Adriamycin $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ was ip once every two days, totally four times, with cumulative dose of 20 mg/kg was the best effect was obtained.

Key words: adriamycin; cardiotoxicity; myocardial injury; model

阿霉素又称多柔比星,是20世纪50年代发现的一种有效对抗肿瘤的蒽环类抗生素,属抗肿瘤细胞毒类药物。阿霉素可通过抑制RNA和DNA合成来杀灭多种肿瘤^[1],抗癌谱广,常用来治疗多种癌症。然而,阿霉素可导致严重的心脏毒性^[2],这破坏了其抗癌效果,也使阿霉素临床应用受限。阿霉素心脏毒性反应呈剂量相关性^[3],研究显示^[4],当患者接受 $400, 550, 700 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的阿霉素累积剂量时,心脏毒性的发生率分别为3%、7%和18%。阿霉素导致的心脏毒性可分为急性、慢性和迟发性^[5],急性心脏毒性常发生在药物使用初期,常持续短暂且可以逆转,因此研究阿霉素致急性心脏毒性以减轻其毒副作用,增加抗癌疗效意义重大。本实验通过研究不同的阿霉素剂量积累造模方案^[6-10],对不同组的大鼠体质量变化、饮水量变化、超声心动图数据、心脏指数、血清生化指标等进行分析,选择出最佳的造模剂量方案,希望可以为今后相关的药物研究提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

Vevo®2100小动物超声成像系统(加拿大Visual Sonics公司);万分之一天平(型号BP121S,德国Sartorius公司);电子天平(型号TD5002G,天津天马衡基仪器有限公司);离心机(Legend Micro 17, Thermo Scientific公司)。

1.2 药品及主要试剂

阿霉素(质量分数 $\geq 99\%$,批号313A0210,北京

索莱宝科技有限公司);0.9%生理盐水(批号1503170723,欣药业股份有限公司);异氟烷(批号N5751,美国Sigma公司);肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司)。

1.3 实验动物

45只SPF级健康雄性Wistar大鼠,体质量(200 ± 20)g,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)2016-0006。实验经天津中医药大学伦理委员会批准,实验操作符合3R原则。

2 方法

2.1 动物分组及模型建立

健康的雄性Wistar大鼠45只,分别编号并随机分组为对照组($n=12$)、模型组1($n=20$)和模型组2($n=13$)。用生理盐水将阿霉素溶解为 $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,模型组1大鼠按 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip阿霉素溶液,每2天1次,持续16d,累积剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;模型组2大鼠按 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip阿霉素溶液,每2天1次,持续10d,累积剂量为 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;对照组大鼠给予与模型组1同等剂量的生理盐水,每2天1次,持续16d。

2.2 大鼠一般状态观察

造模前:分别给大鼠称体质量和超声心动图检测。造模后:每隔2d给大鼠称质量以调整给药量,每天称量饲料,记录大鼠每日进食量。实验期间分别观察对照组、模型组1和2大鼠的精神状态、毛色光泽、活动强度,饮食量、腹泻情况的改变,体毛有

无脱落等。记录各组大鼠的死亡情况。

2.3 大鼠超声心动图检测

对照组大鼠实验前、实验第11、17天进行超声心动检查;模型组1大鼠实验前、实验第13、17天(阿霉素累积剂量为 $15、20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行超声心动检查;模型组2大鼠实验前、实验第7、9、11天(阿霉素累积剂量为 $15、20、25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行超声心动检查。按照文献方法^[11],大鼠吸入异氟烷麻醉后平卧,胸前区备皮。在左室长轴像引导下,左室内径最大处显示M型图像,动态图像均连续采集15 s,储存图像后进行左室功能分析。测量左室射血分数(EF)、短轴缩短率(FS)、左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期内径(LVIDs)、舒张期室间隔厚度(IVSd)、收缩期室间隔厚度(IVSs)、舒张期左室后壁厚度(LVPWd)、收缩期左室后壁厚度(LVPWs)、收缩期左室容积(LV Vols)、舒张期左室容积(LV Vold)、左室质量(LV Mass)。

2.4 大鼠心脏指数

实验第11天将模型组2大鼠全部处死,实验第17天将对照组和模型组1大鼠全部处死,开胸,先找到腹主动脉,再沿主动脉根部游离出心脏,用手术剪将大血管残端、筋膜和脂肪组织剔除,分离出全心,用预先配制好的生理盐水冲洗去残留的血液,用滤纸将水分吸干,在分析天平上称量全心湿质量,并根据以下公式计算心脏指数。

心脏指数=全心湿质量(g)/大鼠体质量(g)

2.5 血清CK、LDH、CK-MB检测

实验前所有鼠眼眶取血,实验第7、9天模型组2大鼠进行眼眶取血;实验第13天模型组1大鼠眼眶取血;实验第11天对照组大鼠进行眼眶取血。第11天模型组2大鼠腹主动脉取血;第17天模型组1和对照组大鼠腹主动脉取血。剖开腹部,用5 mL注射

器经大鼠腹主动脉抽取3~5 mL血液。 $3\ 500\text{ rmin}^{-1}$ 离心10 min,吸取上清300 μL 置于 $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷藏,于24 h之内应用试剂盒对大鼠血清中的心肌酶指标CK、LDH、CK-MB进行检测。

2.6 统计学处理

数据用SPSS 17.0软件包进行统计学处理,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两组间比较采用独立样本 t 检验。

3 结果

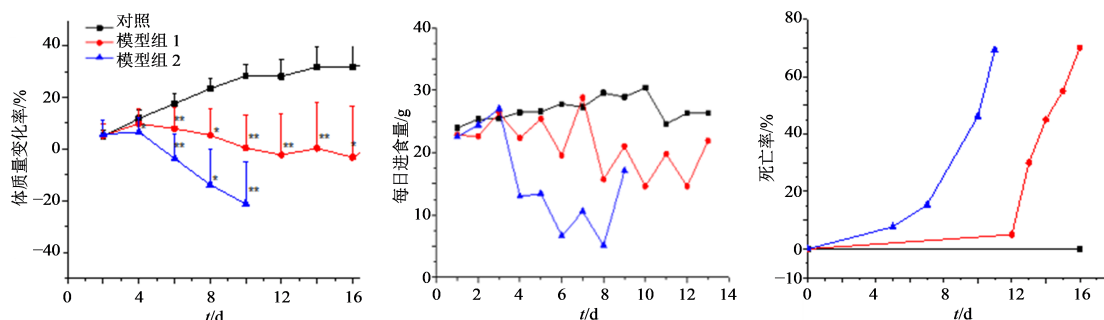
3.1 大鼠一般状态变化

随着天数的增加,与对照组比较,模型组1第6、8、10、12、14、16天体质量显著下降($P<0.05、0.01$);模型组2第4、6、8、10天体质量显著下降($P<0.05、0.01$)。

ip阿霉素后,模型组1和2大鼠均出现精神状态不佳,进食量降低,活动强度减弱等情况,且部分鼠出现腹泻,模型组2腹泻情况比模型组1更严重。对照组未出现大鼠死亡,阿霉素累积剂量为 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,模型组1死亡率为30%,模型组2的死亡率为15.4%;累积剂量为 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,模型组1死亡率为70%,模型组2的死亡率为46.2%;累积剂量为 $25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,模型组2的死亡率为69.2%。结果见图1。死亡大鼠大部分有腹泻、腹腔腹水等症状,应为阿霉素累积到一定剂量造成的。

3.2 大鼠超声心动图检测结果

与对照组比较,阿霉素累积给药 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,模型组1 LVIDd、IVSs、LV Mass均显著减小($P<0.05$);模型组2的IVSd、IVSs、LVPWd、LVPWs、LV Mass均显著减小($P<0.05、0.01$)。阿霉素累积给药 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,模型组1的LVIDd、LVPWs、LV Mass均显著减小($P<0.05、0.01$);模型组2的EF、FS、



与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

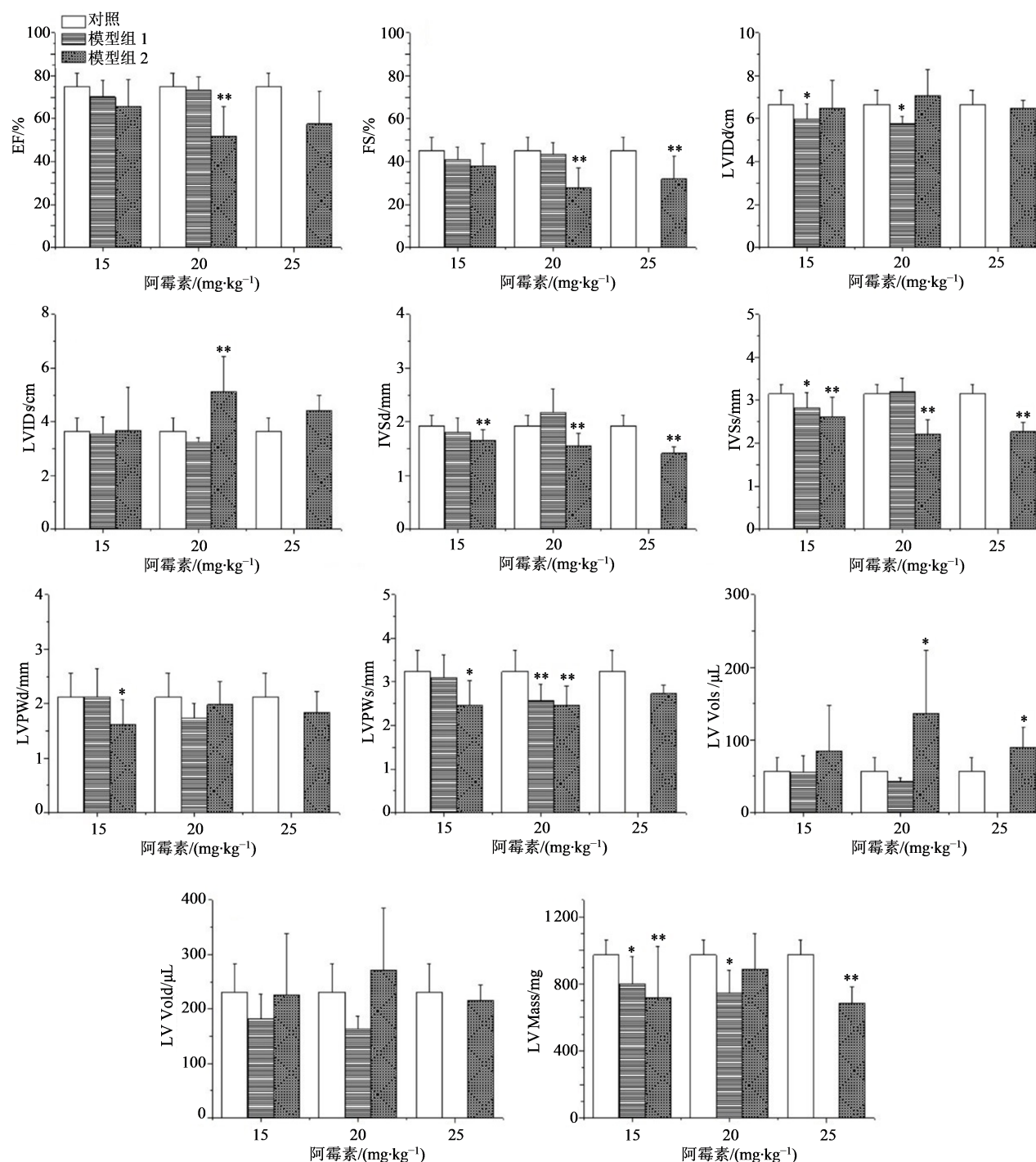
图1 大鼠一般状态变化观察结果

Fig. 1 Observation results of general state changes in rats

IVSd、IVSs、LVPWs均显著减小($P<0.01$), LVIDs、LV Vols显著增加($P<0.05$)。阿霉素累积给药25 mg·kg⁻¹时, 模型组2的FS、IVSd、IVSs、LV Mass均显著减小($P<0.01$), LV Vols显著增加($P<0.05$)。结果见图2。

3.3 大鼠心脏指数

与对照组比较, 模型组1和2的终末体质量和心脏湿质量都显著减少($P<0.05$)。与对照组比较, 模型组1的心脏指数增加, 但无统计学差异, 模型组2的心脏指数显著增加($P<0.05$)。结果见图3。



与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

图2 超声心动图检测结果

Fig. 2 Results of echocardiography

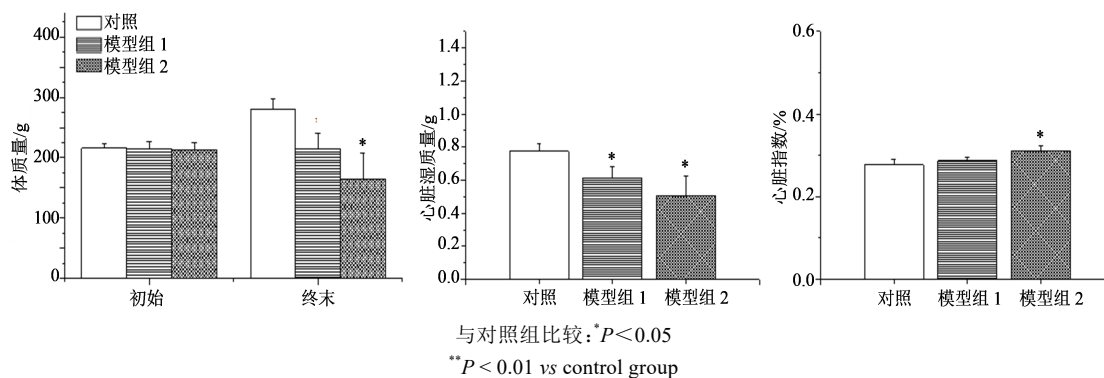


图3 大鼠心脏指数

Fig. 3 Cardiac index of rats

3.4 血清CK、LDH及CK-MB检测结果

与对照组比较,阿霉素累积给药 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,模型组2的血清CK和CK-MB水平显著升高($P < 0.01$)。阿霉素累积给药 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,模型组2的血清CK、LDH、CK-MB水平皆显著升高($P < 0.01$)。阿霉素累积给药 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,模型组2的CK、LDH、CK-MB均无差异。阿霉素累积给药 15 、 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时模型组1 LDH及阿霉素累积给药 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时模型组1 CK-MB较对照组显著下降($P < 0.05$ 、 0.01),分析原因可能是阿霉素低剂量注射时毒性作用不明显或是在逐步恢复中,亦或是到达检测时间点时时间窗已过。结果见图4。

4 讨论

4.1 急性心脏毒性模型的建立

阿霉素致心脏毒性常用实验动物有大鼠、小鼠、豚鼠、斑马鱼、兔等,其中阿霉素诱导的大鼠心脏结构和功能改变与人类阿霉素致心脏毒性的特点最为相似,且大鼠模型简单易操作,经济实用,重复性高,所以综合评价后采用大鼠作为本实验研究对象。

阿霉素致心脏毒性大鼠最常用的给药途径有

ip、尾iv给药,不同给药途径所需的造模时间不同,造模结果不同。尾iv操作难度较大,且易发生大的坏死性病变和加剧动物的压力^[12],所以本实验采用ip给药。

本实验采用每2天给药1次、持续给药的方法,既模拟了临床阿霉素的给药方法,又避免因一次性给药,剂量过大而造成动物死亡的情况。关于阿霉素累积剂量,研究发现^[13],阿霉素注射累积剂量小于 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,不足以致心肌损伤及引发心脏功能障碍,阿霉素注射剂量大于 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,可能产生骨髓造血功能抑制现象,最终导致大鼠骨髓衰竭。将阿霉素吸收率计算为组织累积的阿霉素浓度与注射剂量比^[14-15],本实验选择单次给药 2.5 、 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,持续给药,以达到累积剂量 20 、 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,结果表明,单次给药 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、累积剂量 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,造模效果不显著,可能的原因是单次给药 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,剂量较小,不足以造成急性心脏毒性模型;累积剂量 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 大鼠一般情况较差,且实验室指标结果显示较累积剂量 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 差,可能的原因是累积剂量过大,大鼠难以承受造成,故本实验选择出最佳的造模方法为:阿霉素单

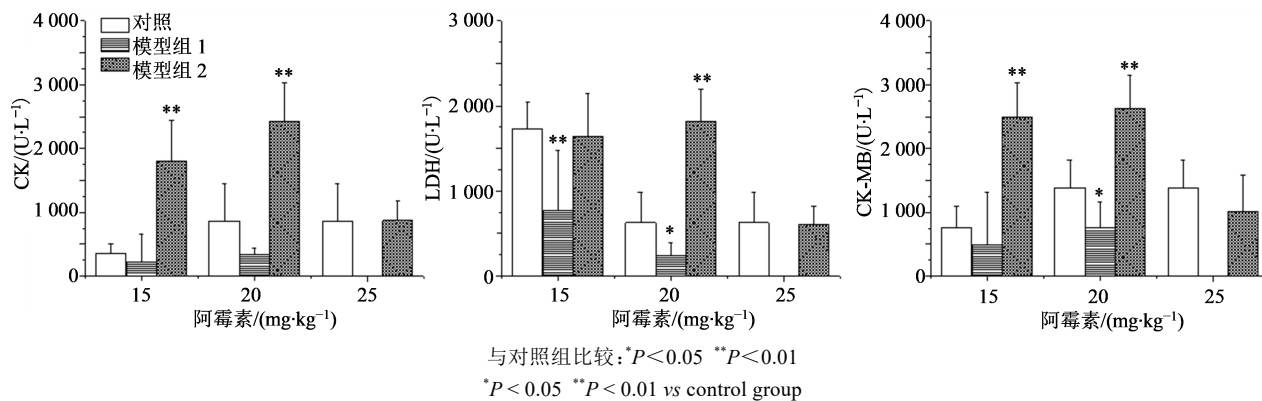


图4 生化指标检测结果

Fig. 4 Detection results of biochemical indexes

次 ip 5.0 mg·kg⁻¹, 每2天1次, 持续4次, 累积剂量 20 mg·kg⁻¹。

4.2 实验室检测指标评价

超声心动图常用来系统的评估大鼠心脏功能, 且是重要的评价指标^[16], 目前普遍认为蒽环类药物的心脏毒性表现为EF和FS降低^[17-18], 这与本实验结果一致。累积给药 20 mg·kg⁻¹时, 模型组2的EF、FS显著降低, 模型组1的EF和FS有降低趋势, 但无统计学差异。模型组2给药前后比较, 累积给药15、20.0 mg·kg⁻¹后的EF、FS与给药前比较都有显著降低。由实验结果可见, 阿霉素的心脏毒性还表现为左室末期内径(LVIDd、LVIDs)增大、左室后壁厚度(LVPWd、LVPWs)变薄, 室间隔厚度(IVSd、IVSs)减小。

心脏指数可以反映左心功能不全的严重程度, 阿霉素致心脏毒性可引起心脏结构改变, 并对左心室的功能产生影响, 可引起心肌肥厚增生, 心脏指数升高^[19]。模型组1与对照组比较, 心脏指数增加, 但无统计学差异, 模型组2与对照组比较, 心脏指数显著增加。

CK、LDH、CK-MB是评价心肌损害程度的客观指标, CK-MB是一种在急性期表现出心脏损害的同工酶, 通常在心肌损伤发生时就开始增加, 在研究中常使用CK、LDH、CK-MB来观察心脏损害^[20]。阿霉素可引起血清中CK、LDH、CK-MB水平升高^[20]。与对照组比较, 累积给药 20 mg·kg⁻¹的模型组2 CK、LDH、CK-MB都显著升高, 而这与已有报道的阿霉素引起的心肌酶指标变化一致, 而累积给药 25 mg·kg⁻¹都显著下降, 可能是由于体质孱弱的大鼠都已死亡, 剩下的都是比较健壮的大鼠。

本实验通过研究不同的阿霉素剂量积累造模方案, 选择出最佳的造模剂量方案, 研究结果有望为阿霉素急性心脏毒性大鼠模型提供剂量参考, 但本研究仅根据阿霉素不同累积剂量进行探讨, 并且只针对一般药效指标进行了评价, 并未深入研究其毒性机制, 后续将进一步优化方案, 对此进行更深层次的研究和分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙彬翔, 李小江, 蔡启亮, 等. 新加生脉饮对阿霉素所致心肌细胞凋亡及Bax、Bcl-2、Caspase-3蛋白表达的影响[J]. 中草药, 2020, 51(2): 433-438.
Sun B X, Li X J, Cai Q L, et al. Effect of New Shengmai Decoction on apoptosis and protein expression of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 of cardiomyocyte induced by adriamycin [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(2): 433-438.
- [2] Perez I E, Taveras Alam S, Hernandez G A, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: An overview for the clinician [J]. Clin Med Insights Cardiol, 2019, 13: 1179546819866445.
- [3] 石远凯, 巴一, 冯继锋, 等. 中国蒽环类药物特性专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(3): 110-112.
Shi Y K, Ba Y, Feng J F, et al. Expert consensus on characteristics of anthracyclines in China [J]. Chin J Clin Oncol, 2018, 45(3): 110-112.
- [4] Toro-Salazar O H, Ferranti J, Lorenzoni R, et al. Feasibility of echocardiographic techniques to detect subclinical cancer therapeutics-related cardiac dysfunction among high-dose patients when compared with cardiac magnetic resonance imaging [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2016, 29(2): 119-131.
- [5] 马军, 朱军, 石远凯, 等. 脂质体阿霉素治疗恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤的中国专家共识(2019年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(5): 445-453.
Ma J, Zhu J, Shi Y K, et al. China experts consensus on liposome adriamycin for malignant lymphoma and multiple myeloma (2019) [J]. Chin Clin Oncol, 2019, 24(5): 445-453.
- [6] Li L, Li J H, Wang Q L, et al. Shenmai injection protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity via maintaining mitochondrial homeostasis [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 815.
- [7] Zhu J G, Jin K, Ren Y. Ulinastatin reduces myocardial injury induced by doxorubicin in SD rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(20): 10769-10778.
- [8] Tscheschner H, Meinhardt E, Schlegel P, et al. CaMKII activation participates in doxorubicin cardiotoxicity and is attenuated by moderate GRP78 overexpression [J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215992.
- [9] O'Connell J L, Romano M M, Campos Pulici E C, et al. Short-term and long-term models of doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats: A comparison of functional and histopathological changes [J]. Exp Toxicol Pathol, 2017, 69(4): 213-219.
- [10] 朱帅. 阿霉素致心肌损伤大鼠模型的制备与评价[D]. 长春: 吉林大学, 2014.
Zhu S. Establishment and evaluation of a rat model of doxorubicin-induced myocardial damage [D]. Changchun: Jilin University, 2014.
- [11] 王琦, 魏颖, 朱烨, 等. 小鼠超声心动图成像方法的探讨[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(12): 1120-1123.

- Wang Q, Wei Y, Zhu Y, et al. Methodology of transthoracic echocardiography in healthy mice [J]. *Chin J Ultrasound Med*, 2014, 30(12): 1120-1123.
- [12] Bohnert B N, Dörffel T, Daiminger S, et al. Retrobulbar sinus injection of doxorubicin is more efficient than lateral tail vein injection at inducing experimental nephrotic syndrome in mice: A pilot study [J]. *Lab Anim*, 2019, 53(6): 564-576.
- [13] Teraoka K, Hirano M, Yamaguchi K, et al. Progressive cardiac dysfunction in adriamycin-induced cardiomyopathy rats [J]. *Eur J Heart Fail*, 2000, 2(4): 373-378.
- [14] Kalyanaraman B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? [J]. *Redox Biol*, 2020, 29: 101394.
- [15] Cheng B B, Bing C C, Staruch R M, et al. The effect of injected dose on localized tumor accumulation and cardiac uptake of doxorubicin in a Vx2 rabbit tumor model using MR-HIFU mild hyperthermia and thermosensitive liposomes [J]. *Int J Hyperthermia*, 2020, 37(1): 1052-1059.
- [16] Zacchigna S, on behalf of the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology, Paldino A, et al. Towards standardization of echocardiography for the evaluation of left ventricular function in adult rodents: A position paper of the ESC Working Group on Myocardial Function [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 117(1): 43-59.
- [17] Georgiadis N, Tsarouhas K, Rezaee R, et al. What is considered cardiotoxicity of anthracyclines in animal studies [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(3): 798-818.
- [18] Zamorano J L, Lancellotti P, Muñoz D R, 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.
- [19] 童妍. 温补心阳法治疗心阳虚型慢性心力衰竭大鼠的分子机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- Tong Y. Study on the molecular mechanism of treating chronic heart failure in rats with deficiency of heart and Yang by warming and tonifying the heart and Yang [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2012.
- [20] Durdagi G, Pehlivan D Y, Oyar E O, et al. Effects of melatonin and adrenomedullin in reducing the cardiotoxic effects of doxorubicin in rats [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(5): 354-364.

[责任编辑 兰新新]