

# 中药复方用于阿霉素心脏毒性防治的研究进展

谢穗芬

肇庆市药品检验所 广东肇庆 526000

**摘要：**阿霉素(Dox)是一种广泛使用的抗癌药物，但其心脏毒性限制了其临床应用。中药复方因其整体观念、辨证施治、多组分协同作用等特点，在防治阿霉素心脏毒性(DIC)方面显示出潜力。本文综述了多种中药复方的组成、出处和防治机制，如参麦注射液、参附汤、柴胡三参胶囊、芪参颗粒、芪苈强心胶囊、芪附汤、益气活血方等，它们通过抗氧化应激、抗炎、抗凋亡、保护线粒体功能等机制，减轻心肌损伤并改善心脏功能。特别指出，人参和黄芪是应用最广泛的两味中药，它们在心脏保护中起着关键作用。尽管中药复方在防治DIC方面取得了进展，但仍面临成分复杂导致机制研究难以深入、质量控制、安全性评估等挑战。未来的研究需要深入探讨中药复方的作用机制，并确保其安全性和有效性。

**关键词：**中药复方；阿霉素；心脏毒性防治；机制研究

## 1. 引言

### 1.1 阿霉素心脏毒性的概述

Dox是临床上应用最广泛的一种抗癌药物，是从链霉菌中提取出来的一种典型蒽环类抗生素<sup>[1]</sup>。然而，当剂量达到400~700 mg/m<sup>2</sup>就会引发剂量依赖性的心脏毒性，高达四分之一的患者会经历Dox诱导的心脏毒性，限制了其临床应用<sup>[2]</sup>。右丙亚胺(Dex)通过铁螯合作用和减轻氧化应激，是FDA批准的唯一一种用于治疗DIC的药物<sup>[3]</sup>。然而，Dex与抗肿瘤疗效降低和继发性恶性肿瘤风险增加有关。

在中医学体系中，心脏毒性并没有一个直接对应的术语，但可根据临床表现和病因病机，将其理解为与心脏功能异常相关的病变。中医学认为心脏主血脉、主神明，与心气、心血的充盈和运行密切相关。当外界因素(如药物、情绪、饮食等)导致心气受损、心血瘀滞或心阴不足等情况时，就可能出现类似于现代医学所说的心脏毒性现象。倪敏等报道，DIC多为心气虚的临床表现，如胸闷不适、心悸、心慌、气促、动则加剧，舌淡红，脉细数<sup>[4]</sup>。

DIC最常见的临床症状包括“心悸、胸闷、胸痛”等，故根据其常见症状可将其归属为中医“心悸”的范畴。在中医辨证论治方面，心悸的证型主要有心虚胆怯、心血不足、心阴不足、心阳不振、气滞血瘀、痰饮凌心等，治疗方法各异，包括补气养血、滋阴降火、温补心阳、行气活血、化痰蠲饮等，常用方剂有归脾汤、炙甘草汤、天王补心丹、朱砂安神丸、苓桂术甘汤等。总之，多数以扶正祛邪为主，扶正多以益气、

滋阴、健脾、补肾为主，祛邪多以活血、化瘀、清热、解毒为要。

### 1.2 中药复方的潜力与价值

中药复方作为中国传统医学的重要组成部分，包含以下几个特点：整体观念：中药复方治疗注重人体的整体平衡和谐，认为疾病的发生和发展是机体内部阴阳失衡的结果，治疗时力求调整体内环境，达到“扶正祛邪”的目的；辨证施治：中药复方强调因人、因时、因地的不同而采取不同的治疗方法，即“辨证论治”，针对每个患者的具体病情来制定个性化的治疗方案；多组分协同作用：中药复方通常含有多种活性成分，这些成分通过复杂的相互作用共同产生疗效，而不是单一成分起作用，因此有可能对多种症状和病因同时产生治疗效果；缓和持久：中药复方的药效相对较缓和，作用时间持久，尤其适用于慢性疾病的调理和改善体质；毒副作用相对较低：相对于某些西药，中药复方的毒副作用通常被认为较小，但并非绝对，部分中药复方若使用不当也会有明显的不良反应。

因此，中药复方防治DIC可通过调节免疫功能、抗氧化应激、改善能量代谢等多种途径，对Dox引起的心肌损伤起到保护作用。一些中药复方具有减轻DIC的功效，它们能够抑制自由基生成，提高抗氧化能力，降低心肌酶活性，从而减轻心肌细胞的损伤，且毒副作用小。某些中药复方还有利于心肌细胞的修复与再生，有助于恢复心肌功能，这一点与西药直接对抗肿瘤的机制不同，更侧重于恢复机体自身

的生理平衡。中药复方可以根据患者的具体体质、病程阶段以及并发症等情况灵活配伍,提供更为个体化的治疗方案。

## 2. 中药复方对 DIC 的防治作用

### 2.1 人参相关制剂

#### 2.1.1 参麦注射液(生脉饮)

《医学起源》中首次记录了《生脉散》的配方,《内外伤辨惑论》中对其进行了规范,《医方考》中对其进行了深化和改良,这使得《生脉散》成为了我们中华传统医药中“益心复脉”疗法的经典代表,并且在各个时期都被广泛应用。生脉散被用来调和气血,补益中气,养阴生津,益气固脱,以及生脉,即补充人体元气,滋阴润燥,调整和维护心血管系统功能。

在 DIC 和心肌梗死后心肌中,纤维化在不良心脏重构中起主要作用, Dox 会造成明显的心肌纤维结构紊乱、急性炎症细胞浸润、间质和血管纤维化数量增加<sup>[5]</sup>。生脉制剂能够抑制 INF- $\gamma$  和 IL-6 等炎症因子,恢复细胞炎症因子水平和免疫微环境。经生脉饮处理的大鼠显示出 Dox 导致的 BNP 和 CK-MB 增加呈剂量依赖性地减少。此外,中等剂量生脉饮对心肌功能损伤及胶原堆积均有矫正作用,可通过抑制 PICP、PWP 和 TGF- $\beta$ 1 减少心肌纤维化,证明了生脉饮对 DIC 的心脏保护作用<sup>[6,7]</sup>。

参麦注射液通过调节自噬、凋亡、焦亡、铁死亡等多种心肌细胞死亡途径缓解 DIC。miR-30a 是一个调控自噬和凋亡的关键因子,而参麦注射液可以降低由 Dox 引起的自噬标志物 Beclin-1, LC3-II, LC3-II/LC3-I, p62, 以及凋亡标志物 Bax, Cleaved Caspase-9/Caspase-9, Cleaved Caspase-3/Caspase-3 的表达升高。其具体机制是通过调节 miR-30a/Beclin 1 通路抑制心肌细胞过度自噬诱导的凋亡,使用 miR-30a 抑制剂后参麦注射液的心脏保护作用被部分逆转<sup>[8]</sup>。Hmox1 在铁水平升高、脂质过氧化和细胞膜破裂中起关键作用, Meng 等人发现,生脉饮通过 Hmox1 抑制脂质氧化,减少铁过载,并抑制 Dox 诱导的铁死亡和心脏毒性<sup>[9]</sup>。此外,线粒体是 DIC 损伤的主要靶器官,参麦注射液可以通过激活 AMPK 和 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  抑制线粒体氧化应激从而缓解 DIC<sup>[10]</sup>。

#### 2.1.2 参附汤

参附汤是中国传统中药方剂,其出处可在多部古代医学典籍中找到记载,例如《正体类要》、《重订严氏济生方》、

《校注妇人良方》(明代陈自明编著),以及《叶氏女科诊治秘方》等,可见其历史悠久,应用广泛。参附汤的主要组成是人参和炮附子,其中人参具有大补元气、补脾益肺、生津安神的作用,其主要有效成分为人参皂苷。

L 型 Ca<sup>2+</sup> 离子通道在决定心肌细胞 AP 特性和触发心肌收缩中起重要作用,参附注射液可通过增加 2 期平台 L 型钙离子通道平均开放率,增加 Ca<sup>2+</sup> 内流,浓度依赖性地触发心肌兴奋收缩-耦联,增强心肌收缩力,从而改善 Dox 所导致的充血性心力衰竭<sup>[11]</sup>。有研究对比了参附汤、芪附汤、姜附汤在治疗 DIC 中的作用,发现参附汤的作用优于芪附汤和姜附汤,不仅阐述了参附汤可通过抑制线粒体途径的细胞凋亡缓解 DIC,还表明了人参这味中药的重要性<sup>[12]</sup>。

#### 2.1.3 柴胡三参胶囊

柴胡三参胶囊是程丑夫教授及导师团队根据多年的临床经验,在“和解定悸治法”的指导思路下化裁小柴胡汤而成,组成药物有柴胡、黄连、法半夏、丹参、苦参、青蒿、党参、甘草。方中柴胡为君,疏泄肝气,调畅气机;臣以法半夏化痰燥湿;丹参活血通经,清心除烦;苦参、黄连清火燥湿;青蒿清虚热,截疟热。Dox 促进氧化应激和细胞凋亡诱导心肌细胞损伤,可能与促进 ROS 生成,上调促凋亡蛋白,从而增加过氧化损伤,降低细胞活力有关。而柴胡三参胶囊可改善急性心力衰竭小鼠心功能,使小鼠左心室收缩期内径(LVIDs)、左心室舒张期内径(LVIDd)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期容积(LVEDV)下降,减少心肌细胞脂肪变性及细胞坏死。其具体机制可能是通过调节 PI3K/AKT 和 p38 MAPK 信号通路,从而抑制氧化应激和细胞凋亡改善 Dox 介导的氧化应激和大鼠心肌细胞凋亡<sup>[13]</sup>。

### 2.2 黄芪相关制剂

#### 2.2.1 芪参颗粒

芪参颗粒是基于真武汤(治疗心肌梗死的经典药方)和四妙勇安汤两种经典传统中药方剂组合而成的制剂,它主要由六种中药材组成,分别是黄芪、川穹、连翘、北乌头、浙贝母、甘草。王其艳等人通过小鼠尾静脉注射 Dox,建立 DIC 小鼠模型,探讨芪参颗粒对 DIC 模型小鼠的治疗作用<sup>[14]</sup>。使用芪参颗粒治疗后血清心肌酶、线粒体膜电位、氧化损伤等指标异常均得到显著缓解,表明芪参颗粒可显著缓解 Dox 诱导的线粒体损伤和氧化应激,这一保护作用通过 SIRT3/

Ac-SOD2 通路介导。另有研究表明，芪参颗粒可以通过增强 MDM2 与 p53 蛋白的结合来促进 p53 的降解，导致 p53 与 Parkin 蛋白的结合减少，从而改善 Parkin 介导的有丝分裂。与此同时，芪参颗粒还会增强 PGC-1 $\alpha$  介导的线粒体生物发生。最终，芪参颗粒通过协调线粒体自噬和线粒体生物发生，缓解 Dox 诱导的线粒体氧化损伤和凋亡<sup>[15]</sup>。

### 2.2.2 芪苈强心

芪苈强心胶囊的主要成分通常包括黄芪、葶苈子、丹参、泽泻、桂枝、红花、香加皮、陈皮等中药材，具有强心利尿、益气活血、化痰消肿的功效。研究证实，芪苈强心治疗在 Dox 诱导的充血性心脏衰竭模型中显示出很强的心脏保护作用。I 型和 III 型胶原蛋白是细胞质基质（ECM）的主要结构成分，TGF- $\beta$  1 是一种重要的调控因子，通过 Smad3 介导的信号通路影响胶原合成和 ECM 重塑。MMP3 和 TIMP2 作为 ECM 降解与抑制降解的两端，共同调节 ECM 的动态平衡。这些分子在正常组织稳态维持及如纤维化中均扮演着重要角色。芪苈强心可减少 I 型胶原蛋白，III 型胶原蛋白，MMP3 和 TIMP2 等因子抑制心肌细胞凋亡、炎症和纤维化，促进新生血管形成。其具体机制可能是通过激活 TGF- $\beta$  3/Smad7 通路、抑制 TGF- $\beta$  1/Smad3 通路来减缓心肌纤维化<sup>[16]</sup>。此外，郭小梅等人发现芪苈强心可改善心功能障碍，降低 Dox 引起的心肌酶水平升高和氧化应激。同时芪苈强心显著抑制了自噬活性的增强。这可能是由于芪苈强心激活了 PI3K/AKT/mTOR 级联通路，随后抑制了 ULK1 活性，从而抑制心肌细胞自噬和凋亡<sup>[17]</sup>。这些结果为芪苈强心胶囊有效治疗 DIC 提供了依据。

### 2.2.3 芪附汤

芪附汤是《魏氏家藏方》中记载的一款著名方剂，由黄芪与附子按质量比 2:1 配伍而成。芪附汤广泛应用于治疗重症心肌炎、口腔溃疡及经前期紧张症<sup>[18]</sup>。鉴于附子中二酯型二萜生物碱的毒性，临床中常选用经过炮制、二酯型二萜生物碱已分解为低毒或无毒衍生物的附子制品，如黑顺片、白附片和盐附子（《中国药典》，2020 年）。氧化应激、炎症和凋亡是 DIC 的基本发病机制。已有报道指出，芪附汤可缓解 Dox 诱导的大鼠心肌细胞凋亡<sup>[19]</sup>。此外，Zhen Xue 等人指出，芪附汤对于 DIC 的治疗效果优于黄芪和附子单独两味中药，并通过非靶向代谢组学方法表明，芪附汤可调控 32 种代谢物，通过调节能量代谢、氨基酸代谢、花生四

烯酸代谢和甘油磷脂代谢来保护 DIC<sup>[20]</sup>。

### 2.2.4 益气活血方

益气活血方由太子参、黄芪、红景天、三七、瓜蒌皮、麦冬、桑、远志甘草共同组成，具有益气养阴，化瘀通络之功效。郭金栋<sup>[21]</sup>等人发现，益气活血方能显著提高大鼠血清 SOD 活力，降低 MDA 含量，并能降低心肌组织匀浆中 CK-MB，AST 含量，说明益气活血方能有效提高心肌细胞清除氧自由基的能力，保护心肌细胞结构和功能的完整性，减轻由 Dox 引起的氧化应激过程对心肌细胞的毒性损伤。

### 2.3 其他

#### 2.3.1 四逆汤

四逆汤是《中国药典》正式记载的用于治疗心血管疾病的著名中药方剂，由附子、生姜和甘草按 3:2:3 的质量比例组成<sup>[22]</sup>。Xin Ding<sup>[23]</sup>等人提出了一种新颖的二维 CMMC-TOFMS 分析系统，用于筛选四逆汤中对抗 DIC 的有效成分。松果菊苷（S）、新乌宁碱、塔拉乌头胺、8-姜酚（G）以及异甘草苷（I），在 H9c2 细胞模型中被筛选出具有对抗 DOX 心肌毒性的保护作用。S、G 和 I 联用相较于单独使用任一成分，在提高 ATP 水平、增强线粒体膜电位及抑制细胞内 ROS 生成方面展现出更为显著的治疗效果。此外，S、G、I 可能通过调节线粒体能量代谢及改善线粒体功能障碍来缓解 DIC<sup>[23]</sup>。另有研究表明，黑芝麻碱与<sup>[6]</sup>-姜酚可能治疗 DIC 是四逆汤中的活性成分，具有协同作用，可通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 SOD 活性下降、ROS 生成增多、MDA 形成增强、LDH 释放增加，和线粒体依赖的内在凋亡途径<sup>[24]</sup>。

#### 2.3.2 通脉养心丸

通脉养心丸是一种传统中药配方，由以下 11 味草药组成：熟地黄、鸡血藤、麦冬、甘草、何首乌、驴皮、五味子、党参、鳖甲、红枣以及肉桂。该药被用于治疗冠心病和心律失常导致的气阴两虚症候。有研究显示，通脉养心丸可以缓解 Dox 所致慢性心脏毒性<sup>[25]</sup>。通脉养心丸可能通过调节胰岛素信号通路、MAPK 信号通路、p53 信号通路上游蛋白，以及调节与能量代谢相关的代谢物，发挥心肌保护作用。然后进一步影响下游 Bax/Bcl-2-Cytc-caspase-9 轴，抑制心肌细胞凋亡信号通路<sup>[18]</sup>。此外，养心颗粒通过 AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路缓解 DIC。 $\beta$ -catenin 下游的 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子信号也被养心颗粒激活。养心颗粒预处理还能抑制 Dox 诱导的炎症、氧化应激和细胞凋亡<sup>[26]</sup>。

### 2.3.3 复方丹参滴丸

复方丹参滴丸是一种中成药制剂，主要由丹参、三七和冰片等中药材组成。复方丹参滴丸能有效逆转 Dox 导致的心脏重量变化、心力衰竭参数以及纤维化过程。Dox 引起的左心室射血分数和缩短分数的降低经复方丹参滴丸处理后得以恢复。机制上，复方丹参滴丸阻止了 Dox 抑制抗氧化酶表达以及 Dox 诱导的促纤维化分子、炎症反应和细胞凋亡的上调<sup>[27]</sup>。

### 2.3.4 苓桂术甘汤

苓桂术甘汤为汉代张仲景所创，其基本组成为茯苓、桂枝、白术和甘草四味中药<sup>[28]</sup>。铁死亡作为一种特殊细胞死亡方式，其形态学表征集中于细胞内部，主要特征为线粒体体积缩小、线粒体内嵴结构减少乃至消失，与此同时，细胞膜保持完整，细胞核尺寸保持常态。靶向 Nrf2 已被证明在癌细胞中具有抗铁死亡作用<sup>[29]</sup>。而苓桂术甘汤可通过激活 Nrf2 信号通路及抑制心肌细胞铁死亡来改善 Dox 诱导的心脏收缩功能损伤、ROS 积累<sup>[30]</sup>。

## 3 讨论

中药复方防治 DIC 的研究中，黄芪或人参这两味中药应用于大多复方，在心脏保护中起着关键作用，现代药理学对其功效以及保护机理进行了更为深入的研究。黄芪（学名：Astragalus membranaceus (Fisch.) Bunge，别名黄耆），属于豆科黄芪属多年生草本植物，以其肥厚的主根作为药材使用。黄芪最早见于《神农本草经》，历来被视为适用于慢性病患者，如心脏病及脑缺血患者的补益良药<sup>[31]</sup>。研究报告，Dox 会导致小鼠衰竭心脏中脂肪酸的积累，而黄芪则能促进脂肪酸代谢并维持心脏功能。通过在 H9c2 细胞中抑制 PPAR  $\gamma$ ，进一步发现了黄芪可通过激活 PPAR  $\gamma$  来维持脂肪酸稳态，从而缓解 DIC<sup>[32]</sup>。黄芪的主要化学成分为黄芪皂苷（AS）、黄酮类化合物及多糖，这些成分在体内或体外均具有明确的生物活性<sup>[33]</sup>。AS-IV 在心血管疾病的治疗中具有突出作用。大量研究表明，AS-IV 具有保护缺血和缺氧心肌细胞损伤，抑制心肌肥厚和心肌纤维化，增强心肌收缩力，改善舒张功能障碍，减轻血管内皮功能障碍，促进血管生成的作用，通过调节血糖和血脂水平，降低患心血管疾病的风险<sup>[34]</sup>。具体而言，AS-IV 可以影响肠道菌群，通过 NRF2/HO-1 通路抑制 NLRP3 炎症小体激活，从而缓解 Dox 诱导的心肌炎症和相关焦亡<sup>[35]</sup>。还可以通过 PI3K/AKT 通路

恢复 ATP 水平，缓解 Dox 引起的线粒体功能损伤，从而减少心肌细胞凋亡<sup>[36]</sup>。

人参（Panax ginseng）属于五加科，分布于东亚和北美洲。人参越来越多地作为替代医学或补充医学用于治疗各种疾病，如癌症、神经退行性疾病、心血管疾病和慢性炎症<sup>[37]</sup>。人参能够抗炎抗氧化，从而缓解 Dox 诱导的急性心脏毒性<sup>[38]</sup>。人参含有超过 40 种已分离出的活性成分，包括人参皂苷、倍半萜类、多炔类、多糖和肽聚糖<sup>[39]</sup>，其中以人参皂苷研究最为广泛。人参皂苷 Rg1 是人参中的主要皂苷成分，含有的羟基和糖基通常表现出抗氧化和化学预防性质<sup>[40]</sup>。人参皂苷 Rg1 调节 p-P70S6K 和 c-Jun 氨基末端激酶 1 的表达，从而保护心脏组织免受 DIC 的影响<sup>[41]</sup>。

中药复方防治 DIC 的研究，作为中西医结合治疗策略的重要组成部分，已取得诸多进展，但同时也面临着一系列挑战。中药复方由多种草药组成，其成分复杂，作用机制多样，这给复方成分的精确识别、质量控制以及标准化生产带来挑战。DIC 涉及氧化应激、线粒体损伤、炎症反应等多个病理环节，中药复方可能通过多途径、多靶点发挥作用。深入探究中药复方防治 DIC 的具体分子机制，需要克服复杂体系下作用机制解析的难题，包括信号通路的精确识别、关键靶蛋白的鉴定等。不少研究使用液质分析中药复方中的主要有效成分，进而通过药理学筛选聚焦于某一个单体开展具体的机制研究。例如丹参的主要有效成分丹参酮 I 可通过调控 Nrf2 信号通路减轻氧化应激并抵抗 DIC 的发生。但是这种研究方法舍弃了中药整体观念，不利于中药系统性作用的研究。另一种研究方式是通过网络药理学预测中药复方与 DIC 相关靶点的相互作用，结合高通量组学，如蛋白质组学、代谢组学等探究中药对于代谢物、蛋白质等表达的变化，系统性地探究中药复方对于机体的影响和潜在的作用机制。例如，刘等人通过代谢组学筛选出芍药汤治疗溃疡性结肠炎的 61 个差异代谢物，涉及 3 条主要代谢通路，即甘油磷脂代谢、鞘脂代谢和不饱和脂肪酸生物合成，以及 8 个核心靶点，包括 STAT3、IL1B、IL6、IL2、AKT1、IL4、ICAM1 和 CCND1。分子对接表明，前五个靶点与槲皮素、吴茱萸苦素、山柰酚和白花丹素具有较强的亲和力<sup>[42]</sup>。结合代谢组学与网络药理学分析，识别出鞘脂信号通路、PI3K/AKT-mTOR 信号通路和 S1P3 通路为主要通路<sup>[42]</sup>，但是这一方法也面临着标准化与重现性难，以及不同个体、不同疾病阶段等因素

可能导致生物样本的代谢组、转录组等组学数据存在显著差异等问题。

此外，中药复方在应用于DIC的治疗过程当中还面临着安全性评估方面的挑战，即中药复方成分复杂性与肝肾负荷的矛盾。中药复方的多种活性成分在体内可能产生复杂的相互作用，包括协同、拮抗或代谢竞争等现象。另一方面，复方中某些成分可能具有潜在的肝肾毒性或加重已存在的肝肾功能损害，尤其是当患者同时接受抗肿瘤药物治疗时，肝肾功能往往已经受到一定程度的影响。如何确保其复杂成分不对患者本已脆弱的肝肾功能造成额外负担，成为不容忽视的问题。

#### 4 总结

参麦饮、参附汤、芪苈强心胶囊、复方丹参滴丸等中药复方在体内外模型中均表现出良好的心脏保护作用，其中以人参和黄芪两味中药应用最为普遍，可通过抗氧化应激、抗炎、抗铁死亡、调节肌细胞凋亡、保护线粒体功能等机制，保护心肌细胞结构和功能的完整性，改善心功能指标，减少心肌损伤标志物水平且安全性良好。部分中药还具有增效减毒的功效，即保护心脏的同时协同Dox杀伤肿瘤细胞。

#### 参考文献：

[1]RENU K, V G A, P B T, et al. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018,818: 241-253.

[2]CHRISTIDI E, BRUNHAM L R. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Cell Death Dis*, 2021,12(4): 339.

[3]WALLACE K B, SARDÃO V A, OLIVEIRA P J. Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2020,126(7): 926-941.

[4]倪敏, 欧阳学农, 戴西湖. 生脉饮加减治疗阿霉素引起心肌损害的临床分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2002(05): 359-360.

[5]MERINO H, SINGLA D K. Notch-1 mediated cardiac protection following embryonic and induced pluripotent stem cell transplantation in doxorubicin-induced heart failure[J]. *PLoS One*, 2014,9(7): e101024.

[6]ZHANG S, YOU Z Q, YANG L, et al. Protective effect of Shenmai injection on doxorubicin-induced cardiotoxicity via

regulation of inflammatory mediators[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019,19(1): 317.

[7]MA S, LI X, DONG L, et al. Protective effect of Sheng-Mai Yin, a traditional Chinese preparation, against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016,16: 61.

[8]ZHANG X, LV S, ZHANG W, et al. Shenmai injection improves doxorubicin cardiotoxicity via miR-30a/Beclin 1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021,139: 111582.

[9]MENG P, CHEN Z, SUN T, et al. Sheng-Mai-Yin inhibits doxorubicin-induced ferroptosis and cardiotoxicity through regulation of Hmox1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023,15(19): 10133-10145.

[10]HOU J, YUN Y, CUI C, et al. Ginsenoside Rh2 mitigates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting apoptotic and inflammatory damage and weakening pathological remodelling in breast cancer-bearing mice[J]. *Cell Prolif*, 2022,55(6): e13246.

[11]康亚丽. 参附注射液抗阿霉素心脏毒性机理研究[D]. 广州中医药大学, 2007.

[12]范颖, 才丽平, 于彩娜, 等. 参附汤、芪附汤、姜附汤对阿霉素心脏毒性损伤大鼠线粒体途径细胞凋亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010,16(08): 135-138.

[13]谭彩. 基于PI3K/AKT和P38MAPK通路探讨柴胡三参胶囊抑制阿霉素诱导的心血管毒性的作用机制[D]. 湖南中医药大学, 2022.

[14]ZHANG J, LI W, XUE S, et al. Qishen granule attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by protecting mitochondrial function and reducing oxidative stress through regulation of Sirtuin3[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024,319(Pt 1): 117134.

[15]LI W, ZHANG Y, WANG X, et al. Qishen Granule Protects against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Coordinating MDM2-p53-Mediated Mitophagy and Mitochondrial Biogenesis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022: 4344677.

[16]SUN X, CHEN G, XIE Y, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function and attenuates cardiac remodelling in doxorubicin-induced heart failure rats[J]. *Pharm Biol*, 2020,58(1): 417-426.

[17]QIN Y, LV C, ZHANG X, et al. Protective Effect of

Qiliqiangxin against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Suppressing Excessive Autophagy and Apoptosis[J]. *Cardiovasc Ther*, 2022,2022: 9926635.

[18]TAN G, JING J, ZHU Z, et al. Detection and identification of diterpenoid alkaloids, isoflavonoids and saponins in Qifu decoction and rat plasma by liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry[J]. *Biomed Chromatogr*, 2012,26(2): 178-191.

[19]于彩娜, 范颖, 林庶茹. 芪附汤抑制阿霉素心脏毒性损伤大鼠心肌细胞凋亡的研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011,17(15): 148-151.

[20]XUE Z, ZHUO L, ZHANG B, et al. Untargeted metabolomics reveals the combination effects and mechanisms of Huangqi-fuzi herb-pair against doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023,305: 116109.

[21]郭金栋. 益气活血方对阿霉素心肌损伤大鼠 SOD、MDA、CK-MB 影响的实验研究 [D]. 云南中医学院, 2016.

[22]ZHOU Q, MENG P, ZHANG Y, et al. The compatibility effects of sini decoction against doxorubicin-induced heart failure in rats revealed by mass spectrometry-based serum metabolite profiling and computational analysis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020,252: 112618.

[23]DING X, ZHANG Y, PAN P, et al. Multiple mitochondria-targeted components screened from Sini decoction improved cardiac energetics and mitochondrial dysfunction to attenuate doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *Theranostics*, 2023,13(2): 510-530.

[24]CHEN Y L, ZHUANG X D, XU Z W, et al. Higenamine Combined with [6]-Gingerol Suppresses Doxorubicin-Triggered Oxidative Stress and Apoptosis in Cardiomyocytes via Upregulation of PI3K/Akt Pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013,2013: 970490.

[25]吕清波, 潘均华, 王玉晶, 等. 通脉养心丸对阿霉素慢性心脏毒性大鼠的保护作用研究 [J]. *天津中医药*, 2021,38(12): 1602-1608.

[26]REN D, LI F, CAO Q, et al. Yangxin granules alleviate doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing oxidative stress and apoptosis mediated by AKT/GSK3  $\beta$  /  $\beta$ -catenin signaling[J].

*J Int Med Res*, 2020,48(8): 1220744713.

[27]FENG K, LIU Y, SUN J, et al. Compound Danshen Dripping Pill inhibits doxorubicin or isoproterenol-induced cardiotoxicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021,138: 111531.

[28]ZHOU P, HUANG J, DING W. Effect of Ling-Gui-Zhu-Gan decoction major components on the plasma protein binding of metoprolol using UPLC analysis coupled with ultrafiltration[J]. *RSC Adv*, 2018,8(63): 35981-35988.

[29]JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021,22(4): 266-282.

[30]YANG Y L, ZHAO C Z, ZHAO C C, et al. Ling-Gui-Zhu-Gan decoction protects against doxorubicin-induced myocardial injury by downregulating ferroptosis[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024.

[31]SU H F, SHAKER S, KUANG Y, et al. Phytochemistry and cardiovascular protective effects of Huang-Qi (*Astragali Radix*) [J]. *Med Res Rev*, 2021,41(4): 1999-2038.

[32]HAN Z, GUO L, YU X, et al. Network-driven targeted analysis reveals that *Astragali Radix* alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by maintaining fatty acid homeostasis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022,287: 114967.

[33]GUO Z, LOU Y, KONG M, et al. A Systematic Review of Phytochemistry, Pharmacology and Pharmacokinetics on *Astragali Radix*: Implications for *Astragali Radix* as a Personalized Medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(6).

[34]TAN Y Q, CHEN H W, LI J. Astragaloside IV: An Effective Drug for the Treatment of Cardiovascular Diseases[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020,14: 3731-3746.

[35]CHEN X, TIAN C, ZHANG Z, et al. Astragaloside IV Inhibits NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis via Activation of Nrf-2/HO-1 Signaling Pathway and Protects against Doxorubicin-Induced Cardiac Dysfunction[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023,28(3): 45.

[36]JIA Y, ZUO D, LI Z, et al. Astragaloside IV inhibits doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis mediated by mitochondrial apoptotic pathway via activating the PI3K/Akt pathway[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2014,62(1): 45-53.

[37]CHOI S H, JUNG S W, LEE B H, et al. Ginseng pharmacology: a new paradigm based on gintonin-lysophosphatidic acid receptor interactions[J]. *Front Pharmacol*, 2015,6: 245.

[38]AL-KURAISHY H M, AL-HUSSANIY H A, AL-GAREEB A I, et al. Combination of Panax ginseng C. A. Mey and Febuxostat Boosted Cardioprotective Effects Against Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity in Rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13: 905828.

[39]FAROOQUI Z, AHMED F, RIZWAN S, et al. Protective effect of Nigella sativa oil on cisplatin induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017,85: 7-15.

[40]CHENG Y, LI R, LIN Z, et al. Structure-activity relationship analysis of dammarane-type natural products as

muscle-type creatine kinase activators[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020,30(17): 127364.

[41]XU Z M, LI C B, LIU Q L, et al. Ginsenoside Rg1 Prevents Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity through the Inhibition of Autophagy and Endoplasmic Reticulum Stress in Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2018,19(11).

[42]WU J, LUO Y, SHEN Y, et al. Integrated Metabonomics and Network Pharmacology to Reveal the Action Mechanism Effect of Shaoyao Decoction on Ulcerative Colitis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022,16: 3739-3776.

#### 作者简介:

谢穗芬(1999—),女,汉族,湖南永州,硕士研究生,肇庆市药品检验所,无,肿瘤心脏病学。