DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.1181　　**文章编号**　1671-8852(2026)10-1310-08

鸢尾苷元通过激活SIRT1/FOXO1信号通路减轻阿霉素心肌毒性

胡小丽[1]　雷　霁[2]　李佳昊[3]　袁潇频[3]

[1]湖北文理学院附属谷城医院心血管内科　湖北　襄阳　441700；

[2]天津医科大学第二医院心血管内科/天津市心血管病离子与分子机能重点实验室　天津　300211；

[3]武汉大学人民医院心血管内科/代谢与相关慢病湖北省重点实验室　湖北　武汉　430060

摘要　目的：探讨鸢尾苷元（TEC）对阿霉素（DOX）诱导的心脏毒性的保护作用及其潜在分子机制。方法：采用单次腹腔注射阿霉素（15 mg•kg^{-1}）构建心肌损伤模型。将小鼠随机分为4组（每组12只）：生理盐水＋溶剂组、生理盐水＋TEC组、DOX＋溶剂组、DOX＋TEC组。造模后第2天开始给予小鼠TEC灌胃（剂量为40 mg•kg^{-1}•d^{-1}），连续7 d，对照组给予等体积溶剂灌胃。模型建立后行心脏超声检查并采集样本；测量小鼠一般情况及心脏大体指标；HE染色法观察心肌细胞形态学变化；提取小鼠心脏组织和血清进行病理及生化分析。使用试剂盒检测心肌损伤标志物水平及半胱氨酸蛋白酶3（caspase-3）活性；DHE染色和4-HNE染色评估心肌氧化应激水平；RT-PCR检测相关基因的mRNA表达；通过TUNEL免疫荧光染色评估心肌细胞凋亡情况；Western Blot检测sirtuin 1（SIRT1）、乙酰化叉头框蛋白O1（AC-FOXO1）等蛋白表达水平。结果：DOX导致小鼠的心脏功能显著下降（$P<0.05$），而经过TEC处理的小鼠心功能有显著改善（$P<0.05$）。与生理盐水对照组小鼠相比，DOX处理后小鼠的体质量和心脏重量均降低，心肌损伤的标志物水平显著升高（$P<0.05$）；TEC处理明显降低了心肌损伤标志物水平，改善了小鼠的整体健康状况（$P<0.05$）。TEC显著降低了DOX处理小鼠的心脏氧化应激水平（$P<0.05$）。与生理盐水对照组小鼠相比，DOX处理使小鼠心脏caspase-3活性升高（$P<0.05$），TUNEL阳性细胞的数量和占比显著增加（$P<0.05$），而TEC处理后上述指标较DOX组显著降低（$P<0.05$）。机制上，TEC可上调心脏SIRT1蛋白水平，促进FOXO1蛋白去乙酰化并激活FOXO1，从而促进下游抗氧化基因表达。结论：TEC通过靶向SIRT1-FOXO1通路，改善DOX诱导的心功能障碍、心肌损伤、心脏氧化应激和心肌细胞凋亡。

关键词　鸢尾苷元；阿霉素心肌毒性；氧化应激；凋亡；SIRT1

中图分类号　R54　　**文献标志码**　A

Tectorigenin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity through activating SIRT1/FOXO1 signaling pathway

HU Xiaoli[1], LEI Ji[2], LI Jiahao[3], YUAN Xiaopin[3]

[1]Department of Cardiology, Gucheng Hospital Affiliated to Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441700, Hubei, China;

[2]Department of Cardiology, Second Hospital of Tianjin Medical University & Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease, Tianjin 300211, China;

[3]Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University & Hubei Key Laboratory of Metabolic and Chronic Diseases, Wuhan 430060, Hubei, China

课题来源：国家重点研发计划资助项目（编号：2018YFC1311300）。

作者简介：胡小丽，女，1975—，主治医师，主要从事心血管疾病的研究，E-mail: hxl998875@163.com。

通信作者：袁潇频，E-mail: 417076738@qq.com。

Abstract

Objective: To explore the protective role and underlying molecular mechanism of tectorigenin (TEC) against doxorubicin (DOX)-induced cardiotoxicity. **Methods:** A doxorubicin-induced cardiomyopathy model was established by a single intraperitoneal injection of DOX (15 mg•kg^{-1}) in mice. Mice were randomly divided into four groups (n=12 each): saline+vehicle, saline+TEC, DOX+vehicle, and DOX+TEC. TEC (40 mg•kg^{-1}•d^{-1}) was administered by intragastric gavage for 7 consecutive days starting on day 2 after model establishment; control groups received an equivalent volume of vehicle. Cardiac function was assessed by echocardiography, and samples were subsequently collected. General condition and gross cardiac parameters were evaluated. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe morphological changes in cardiomyocytes. Heart tissue and serum were harvested for pathological and biochemical analyses. Myocardial injury markers and caspase-3 activity were measured using commercial assay kits. DHE and 4-HNE staining were used to assess myocardial oxidative stress. RT-PCR was used to detect mRNA levels of related genes. TUNEL staining was used to evaluate cardiomyocyte apoptosis, and Western Blot was used to detect protein expression of sirtuin 1 (SIRT1), acetylated forkhead box protein O1 (AC-FOXO1), and other related proteins. **Results:** DOX significantly impaired cardiac function (P<0.05), whereas TEC treatment markedly improved cardiac function (P<0.05). Compared with the control group, DOX led to decreased body mass and heart weight, and increased levels of myocardial injury markers (P<0.05); TEC administration significantly reduced myocardial injury marker levels and improved the general condition of mice (P<0.05). TEC also attenuated cardiac oxidative stress in DOX-treated mice (P<0.05). Compared with controls, DOX increased cardiac caspase-3 activity (P<0.05) and the proportion of TUNEL-positive cells (P<0.05), while TEC treatment reduced caspase-3 activity and the TUNEL-positive cell rate (P<0.05). Mechanistically, TEC upregulated cardiac SIRT1 protein expression, promoted FOXO1 deacetylation, and activated FOXO1 to induce downstream antioxidant gene expression. **Conclusion:** TEC attenuates doxorubicin-induced cardiac dysfunction, myocardial injury, oxidative stress, and cardiomyocyte apoptosis via the SIRT1-FOXO1 signaling pathway.

Key Words　Tectorigenin; Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity; Oxidative Stress; Apoptosis; SIRT1

阿霉素(doxorubicin,DOX)是一种经典蒽环类化疗药物,广泛用于多种癌症治疗,但其严重心肌毒性极大限制了临床应用[1-2]。DOX的心脏毒性机制复杂,目前普遍认为是活性氧(reactive oxygen species,ROS)大量产生、积聚引起心肌细胞氧化损伤和心肌细胞凋亡,最终导致心力衰竭发生[3-4]。鸢尾苷元(tectorigenin,TEC)是一种最初从葛根中提取的天然生物活性成分,具有抗氧化、抗炎和心脏保护等多种药理作用[5-7]。在心血管领域,TEC显示出改善氧化应激和抑制心脏纤维化的疗效[7-8]。然而,目前TEC对DOX心肌毒性的影响及其作用机制尚未明确。

沉默信息调节因子2相关酶1(silent information regulation 2 homolog 1,SIRT1)是Sirtuin蛋白家族之一,是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)的去乙酰化酶,参与调节细胞衰老、代谢、应激反应等关键生物过程[9]。研究[10-13]表明,SIRT1可以去乙酰化叉头框蛋白O1(forkhead box O1,FOXO1),从而调节细胞衰老、代谢和氧化应激等过程,在多种疾病(如糖尿病、癌症、心血管疾病和神经退行性疾病等)的发生发展中起关键作用。同时,已有研究[14]证明TEC通过激活SIRT1信号通路发挥抗炎、抗氧化作用,从而减轻高同型半胱氨酸血症诱导的BV-2小胶质细胞损伤。

因此,本研究通过构建DOX心肌损伤小鼠模型,旨在明确TEC对心肌损伤的保护作用,并探讨其是否通过激活SIRT1/FOXO1信号通路发挥效应,为临床防治DOX心肌毒性提供新策略。

1 材料与方法

1.1 实验动物及试剂 ①实验动物:C57BL/6雄性小鼠(年龄为8～10周,体质量为23.5～27.5 g)购自北京华阜康生物科技有限公司。根据相关规定,这些小鼠被安置于武汉大学心血管病研究所的实验动物中心,并放置于SPF级小鼠饲养系统中。在为期1周的适应观察期后,若未出现特殊情况,小鼠将被转移至饲养室以进行后续实验。每6只小鼠共处一个笼子,自由进食饮水(饲喂采用经过钴-60照射灭菌的标准鼠饲料和经过高压处理的饮用水)。整个动物饲养过程严格遵循相关卫生管理要求,且所有实验均获得武汉大学人民医院动物饲养与利用委员会的批准,批准号:WDRM动(福)第20230806D号。②实验试剂:TEC从上海融禾医药科技发展有限公司购买(货号548-77-6),DOX购自美国MCE公司(货号HY-15142),苏木素染液(生产批号C230704)、伊红染液(生产批号C250602)从珠海贝索生物技术有限公司购买,4-羟基壬烯醛(4-HNE)抗体购自武汉Abclonal公司(货号A24456),超氧阴离子活性氧检测试剂盒[含二氢乙锭(dihydroethidium,DHE),货号S0064S]、TUNEL凋亡检测试剂盒(货号C1088)从上海碧云天公司购买,DAPI试剂(货号GDP1024)、RIPA裂解液(货号G2002)、BCA蛋白定量检测试剂盒(货号G2026)从武汉Servicebio公司购买,TRIzol试剂(货号11667165001)、反转录试剂盒(货号4897030001)从德国Roche公司购买。

1.2 实验方法

1.2.1 动物模型 将符合实验标准的小鼠随机分为4组(每组12只):生理盐水+溶剂组、生理盐水+TEC组、DOX+溶剂组、DOX+TEC组。为构建DOX心脏毒性模型,小鼠单次腹腔注射DOX(剂量15 mg•kg^{-1},按厂家说明书溶解于无菌生理盐水),对照组给予等量的无菌生理盐水。TEC组小鼠给予鸢尾苷元,剂量40 mg•kg^{-1}•d^{-1},连续灌胃7 d(既往研究已在小鼠模型中证实安全性[7,15]),对照组小鼠给予同等体积溶剂灌胃。造模终点取所有小鼠心脏和血清作病理和生化分析,同时测量各组小鼠心脏重量(heart weight,HW)、体质量(body mass,BM)、胫骨长(tibia length,TL)。

1.2.2 超声心动图 采用10 MHz线阵超声换能器,结合30 MHz探头(型号Vevo®3100,VisualSonics),通过经胸超声心动图技术获取并记录多个心动周期的视频和影像资料,分析小鼠的心脏功能,主要评估指标包括左心室射血分数(ejection fraction,EF)、左心室短轴缩短率(fractional shortening,FS)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter,LVESd)以及心率(heart rate,HR)。

1.2.3 组织学染色 对小鼠实施安乐死后,迅速取出心脏组织,浸泡在多聚甲醛溶液中,然后经脱水、包埋、切片制备成厚度约5～6 μm的石蜡包埋切片。①苏木素-伊红(HE)染色:对心脏组织石蜡切片进行脱蜡、水化处理,随后依次进行苏木素和伊红染色,最后进行脱水及封片,通过显微镜观察结果。②4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal,4-HNE)免疫组织化学染色:心脏石蜡切片经过脱蜡、水化及抗原修复和封闭后,滴加一抗4-HNE,在4 ℃下孵育过夜。第2天再进行二抗孵育并使用DAB显色液,显色完成后及时终止反应,随后进行苏木素复染、脱水和透明处理,最后用树脂封片,显微镜下观察结果。③DHE染色:在37 ℃下避光条件下,对心脏石蜡切片进行脱蜡、水化及抗原修复后,使用2 μmol•L^{-1} DHE染色1 h。结果通过荧光显微镜(奥林巴斯DX51,日本)观察,并利用Image Pro Plus 6.0软件进行定量分析。④组织TUNEL染色:按照碧云天一步法TUNEL凋亡检测试剂盒的说明书流程进行实验。

1.2.4 生化分析 对各组小鼠进行眶静脉采血,检测血液中与心肌损伤相关的标志物,包括心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I,cTnI)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)。随后取材,分离每组小鼠的左心室并制备成匀浆,而后根据caspase-3活性检测试剂盒的使用说明进行相关检测。

1.2.5 蛋白免疫印迹 采用RIPA裂解液处理心肌组织,经研磨、超声裂解提取蛋白并进行BCA定量,经聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳、转膜,室温封闭1 h,一抗孵育过夜,二抗孵育1 h,最后通过ECL显影液,用LI-COR-Odssey扫描仪显影曝光分析SIRT1、乙酰化叉头框蛋白O1(AC-FOXO1)、Catalase、MnSOD、GAPDH蛋白水平。使用抗体列于表1。

1.2.6 实时定量PCR检测(RT-PCR) 利用TRIzol试剂研磨处理心脏组织,接着采用三氯甲烷抽提,随后利用异丙醇沉淀,并用75%乙醇洗涤,最终使用DEPC水溶解并提取总RNA。提取后的RNA通过合成试剂盒逆转录,并利用实时定量聚合酶链式反应检测系统(Roche,04896866001)

表 1　Western Blot 实验抗体信息列表

抗体	公司	货号	稀释比例
SIRT1	Cell Signaling Technology	2028	1∶1 000
FOXO1	Cell Signaling Technology	2880	1∶1 000
AC-FOXO1	Thermo Fisher	PA5-104560	1∶1 000
Catalase	Proteintech	21260-1-AP	1∶3 000
MnSOD	Cell Signaling Technology	13141	1∶1 000
GAPDH	Servicebio	GB15004	1∶3 000

测定 *NQO1*、*Gpx* 和 *SOD2* 等信使 RNA（mRNA）的表达水平，相关引物信息见表 2。

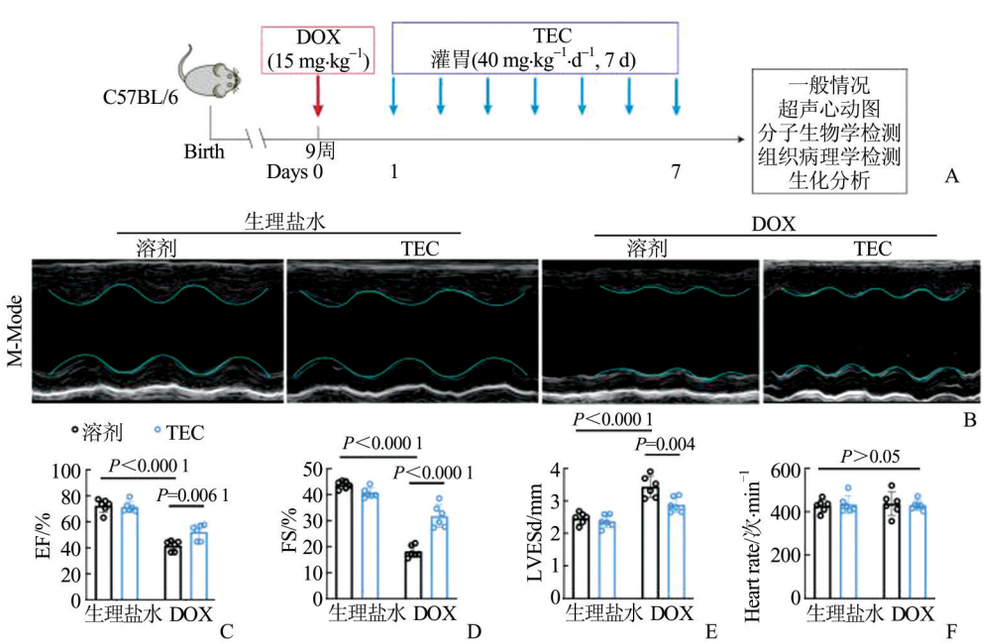
1.3　统计学方法　所有实验的数据分析和图表绘制均使用 GraphPad Prism 10 软件进行。图中所示的数据均以独立实验的均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。用单样本 K-S 法检验数据是否正态分布。多组间数据的比较使用双因素方差分析（two-way ANOVA）与 Bonferroni 事后检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 2　小鼠 *Gpx*、*NQO1*、*SOD2* mRNA 的 RT-PCR 引物序列

基因		序列（5′—3′）
Gpx	上游	GAGAATGGCAAGAATGAAGAG
	下游	GAAGGTAAAGAGCGGGTGA
NQO1	上游	CCAATCAGCGTTCGGTATTA
	下游	GTCTTCTCTGAATGGGCCAG
SOD2	上游	CAGACCTGCCTTACGACTATGG
	下游	CTCGGTGGCGTTGAGATTGTT

2　结果

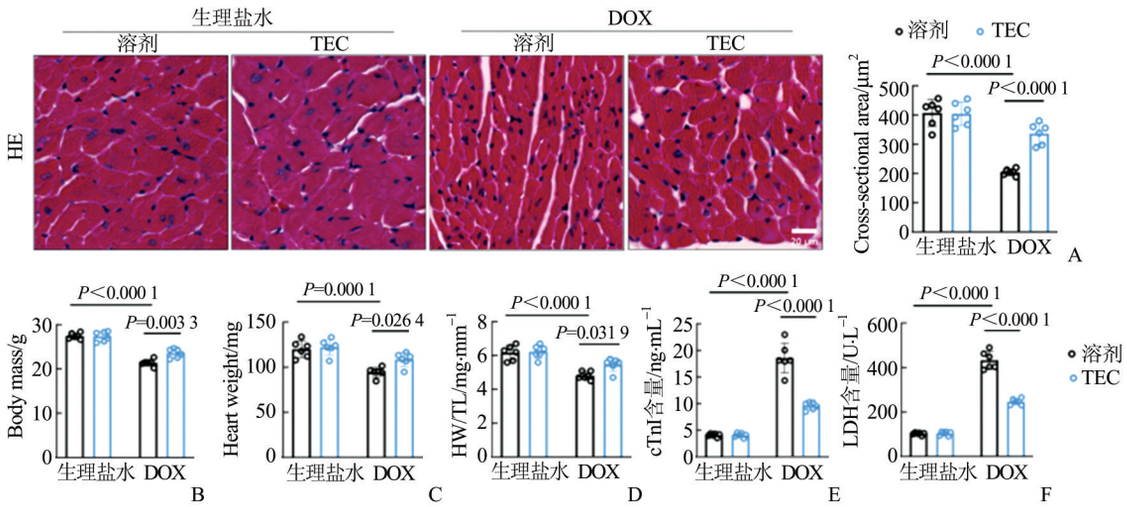
2.1　TEC 改善 DOX 诱导的小鼠心功能障碍　DOX 心肌毒性小鼠模型的构建及 TEC 处理的流程见图 1A。超声心动图显示，小鼠 DOX 模型中心脏功能尤其是收缩功能明显恶化，如 EF 降低（$t=10.99$，$P<0.000\ 1$）、FS 降低（$t=16.02$，$P<0.000\ 1$），LVESd 增大（$t=6.95$，$P<0.000\ 1$）；而 TEC 治疗显著缓解 DOX 诱导的心脏功能障碍，改善了相关心脏功能指标（$P<0.05$）（图 1B～1E）。各组小鼠在心率上的差异没有统计学意义（$P>0.05$）（图 1F）。



A. 阿霉素心肌毒性小鼠模型的构建及 TEC 治疗流程图；B. 各组小鼠的代表性 M-Mode 超声图像。图中所示蓝色实线，是在 3 个及以上心动周期对左心室内膜进行描迹以定量分析心脏收缩功能；C～F. 分别为各组小鼠心功能相关参数定量分析（$n=6$）。

图 1　TEC 改善 DOX 诱导的小鼠心功能障碍

2.2　TEC 改善 DOX 诱导的小鼠心肌损伤　HE 染色结果显示，与生理盐水组相比，DOX 处理组小鼠的心肌细胞显著萎缩，而 TEC 给药后显著改善（图 2A）。DOX 处理的小鼠 BM（$t=11.30$，$P<0.000\ 1$）、HW（$t=5.56$，$P=0.000\ 1$）、HW/TL（$t=6.26$，$P<0.000\ 1$）显著减小，经 TEC 治疗后明显改善（$P<0.000\ 1$）（图 2B～2D）。经过 DOX 处理的小鼠，其心肌损伤标志物 cTnI（$t=16.84$，$P<0.000\ 1$）和 LDH（$t=26.19$，$P<0.000\ 1$）的水平明显高于对照组小鼠；而经 TEC 治疗后，可显著减轻 DOX 所引起的小鼠心肌损伤（$P<0.05$）（图 2E、2F）。

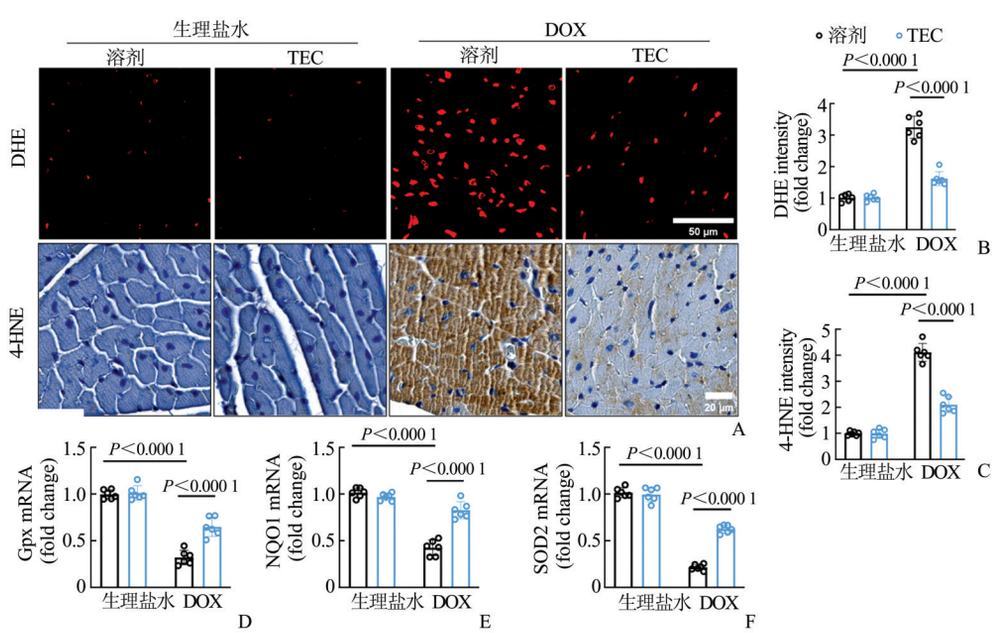


A. 各组小鼠心脏石蜡切片HE染色的代表性图像及细胞横截面积定量分析(n=6,比例尺:20 μm);B~D. 分别为各组小鼠体质量、心脏重量、心脏重量/胫骨长度(HW/TL)的定量分析(n=6);E~F. 试剂盒检测各组小鼠心肌损伤标志物cTnI和LDH水平(n=6)。

图2 TEC改善DOX诱导的小鼠心肌损伤

2.3 TEC减轻DOX诱导的小鼠心脏氧化应激水平

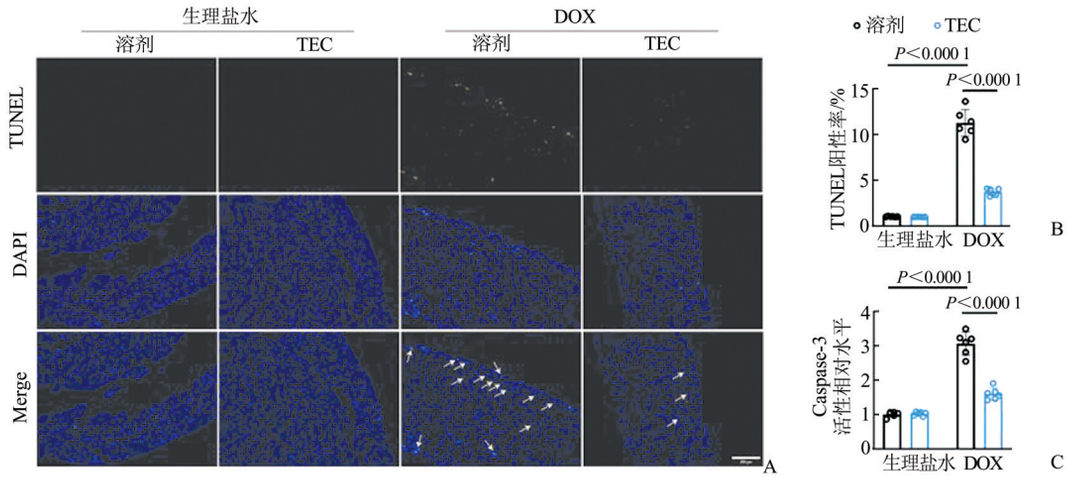
通过DHE染色和4-HNE染色实验评估不同组别小鼠心脏中的氧化应激水平。结果表明,与对照组生理盐水处理的小鼠相比,DOX处理的小鼠心脏中ROS水平显著增加,表现为DHE荧光强度(t=17.48,P<0.000 1)和4-HNE表达(t=21.37,P<0.000 1)显著升高;接受TEC治疗的小鼠ROS水平显著降低,表现为DHE荧光强度(t=12.72,P<0.000 1)和4-HNE表达(t=13.74,P<0.000 1)显著降低(图3A~3C)。RT-PCR检测氧化应激相关基因转录水平的结果显示,抗氧化相关基因*Gpx*(t=14.88,P<0.000 1)、*NQO1*(t=14.68,P<0.000 1)和*SOD2*(t=25.92,P<0.000 1)在DOX处理后转录水平显著下降,而TEC治疗后,*Gpx*(t=7.22,P<0.000 1)、*NQO1*(t=9.95,P<0.000 1)和*SOD2*(t=13.29,P<0.000 1)转录水平均恢复(图3D、3F)。



A~C. 各组小鼠心脏石蜡切片DHE染色和4-HNE染色的代表性图像及其各自的定量分析结果(n=6,DHE染色图比例尺:50 μm,4-HNE染色图比例尺:20 μm);D~F. 各组小鼠心脏抗氧化基因(*Gpx*、*NQO1*、*SOD2*)的mRNA表达水平(n=6)。

图3 TEC减轻DOX诱导的小鼠心脏氧化应激水平

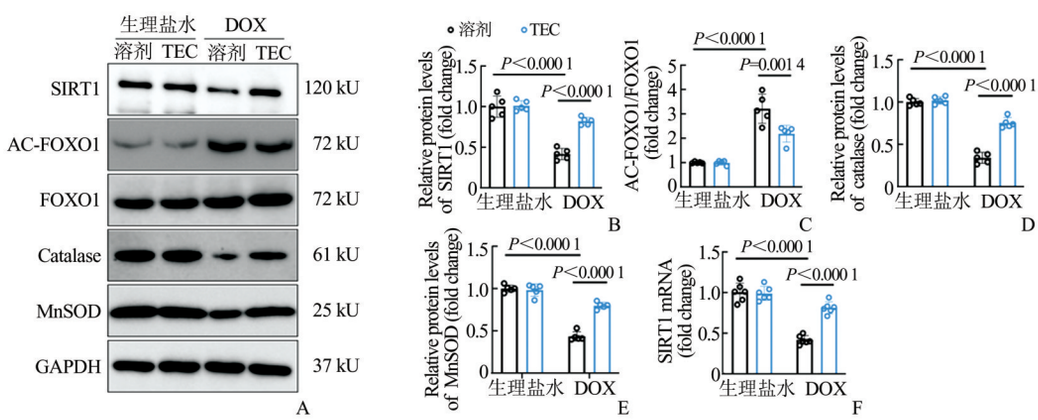
2.4　TEC 对 DOX 诱导的心肌细胞凋亡的影响　TUNEL 染色结果显示，DOX 处理的小鼠较生理盐水组心脏凋亡水平显著增加（t=23.56，P<0.000 1）；经过 TEC 治疗后，DOX 导致的小鼠心脏凋亡水平显著降低（t=16.75，P<0.000 1）（图 4A、4B）。与对照组生理盐水处理的小鼠相比，经 DOX 处理的小鼠心脏中 caspase-3 的活性显著提升（t=18.34，P<0.000 1），而经过 TEC 治疗后，心脏 caspase-3 的活性则明显降低（t=13.00，P<0.000 1）（图 4C）。



A、B. 分别为各组小鼠心脏病理切片 TUNEL 染色代表性图像及其定量分析结果（n=6，比例尺：200 μm）；C. 试剂盒检测各组小鼠心脏中 caspase-3 活性水平（n=6）。

图 4　TEC 对 DOX 诱导的心肌细胞凋亡的影响

2.5　TEC 通过靶向 SIRT1-FOXO1 通路减轻 DOX 心肌毒性　SIRT1/FOXO1 信号通路在机体调控氧化应激中起着关键作用，既往研究[16-17]表明，激活 SIRT1 可使 AC-FOXO1 水平降低，从而减轻氧化应激。因此，我们进一步探究 TEC 减轻 DOX 心肌损伤的机制是否与激活 SIRT1/FOXO1 信号通路有关。Western Blot 结果表明，DOX 处理后心脏中 SIRT1 蛋白水平显著下调（t=11.01，P<0.000 1），而 TEC 治疗后 SIRT1 蛋白水平明显恢复（t=7.55，P<0.000 1）。作为 SIRT1 下游信号分子，AC-FOXO1 水平在 DOX 处理后显著上调（t=10.00，P<0.000 1），而 TEC 治疗后能明显逆转上述变化（t=4.64，P=0.001 4）。此外，抗氧化基因 Catalase、MnSOD 的表达在 DOX 处理后显著下降，而 TEC 治疗后则可显著逆转（图 5A～5E）。与 Western Blot 结果一致，RT-PCR 分析结果显示，DOX 处理后 *SIRT1* 的转录水平显著下调（t=11.95，P<0.000 1），而 TEC 治疗能明显逆转上述变化（t=8.08，P<0.000 1）（图 5F）。



A. Western Blot 检测各组小鼠心脏 SIRT1、AC-FOXO1、FOXO1、Catalase、MnSOD 的蛋白表达水平的代表性图像；B～E. 对 Western Blot 图的定量分析结果（n=5）；F. 各组小鼠心脏 *SIRT1* 的 mRNA 表达水平（n=6）。

图 5　TEC 通过靶向 SIRT1-FOXO1 通路减轻 DOX 心肌毒性

3 讨论

大部分癌症患者在接受DOX化疗后因心脏毒性引起的心力衰竭导致生活质量显著降低[18]。目前,美国食品和药物管理局(FDA)唯一批准用于治疗DOX引发的心脏毒性反应的药物是右雷佐生,但其具有致癌风险,在临床上的应用受到了一定限制[2]。因此,迫切需要寻找一种有前景的药物治疗阿霉素引起的心脏毒性。近年来研究[5,7]发现,TEC在多种疾病(如糖尿病心肌病、哮喘、肝纤维化等)中具有广泛的治疗潜力,机制主要涉及抗炎、抗氧化应激、调节纤维化途径等,但TEC在DOX心脏毒性中是否具有保护作用尚不清楚。本研究发现TEC可以改善DOX诱导的心功能障碍、心肌损伤、心脏氧化应激水平和心肌细胞凋亡。此外,本研究发现TEC可上调心脏SIRT1蛋白水平,促进FOXO1蛋白的去乙酰化,激活FOXO1从而促进下游抗氧化基因的表达。总之,本研究证明TEC在DOX心肌毒性中具有重要的心脏保护作用,可作为潜在的治疗药物。

目前学界普遍认为,DOX诱发心脏毒性的最主要机制是氧化应激,即氧化与抗氧化系统失衡,此前的许多研究[14,19]表明,ROS的过量产生可导致蛋白质和DNA等生物大分子的氧化损伤,并使细胞膜的完整性和功能受损。此外,DOX引起的氧化应激可通过内源性及外源性途径直接导致大量心肌细胞的凋亡,最终引发心力衰竭。本研究结果表明,TEC展现出强大的抗氧化特性,能使经DOX处理的小鼠心脏中抗氧化酶的活性显著提高,并使其心脏内过氧化物水平显著降低,改善氧化与抗氧化系统失衡。

大量研究[20-21]表明,DOX会显著诱导细胞凋亡,DOX-Top2β-DNA复合物的形成是DOX诱导细胞凋亡的第一步,随后这些复合物通过促进p53磷酸化导致DNA损伤,并诱导p53依赖性caspase激活,导致心肌细胞凋亡。本研究证明,在接受DOX处理的小鼠心脏组织中,caspase-3的活性显著增加,同时通过TUNEL染色观察到心肌细胞凋亡水平的显著上升;而TEC使心脏中caspase-3的活性显著抑制,TUNEL阳性细胞的比例也明显下降。

SIRT1是一种依赖NAD^+的脱乙酰酶,活化的SIRT1能够调控多种转录因子的功能,进而参与调控多种生物学过程,如氧化应激、炎症反应以及DNA修复等,最终发挥保护心脏的作用[22]。其中,FOXO1是一类能够被SIRT1去乙酰化的转录因子。已有研究[23-24]显示,作为氧化应激信号传导途径中的关键调节因子,去乙酰化的FOXO1能够显著增强细胞的抗氧化能力。同时,TEC已被证明在BV-2小胶质细胞中,通过SIRT1/SLC7A11信号通路发挥抗炎、抗氧化作用[6]。本研究发现TEC可清除DOX心脏中过多的ROS,减轻氧化应激水平。此外,Western Blot结果表明DOX处理使小鼠心脏SIRT1表达下调,从而使乙酰化的FOXO1蛋白水平表达上调,而TEC可逆转DOX处理下SIRT1的低表达,升高SIRT1蛋白水平,促进FOXO1蛋白的去乙酰化,从而使下游抗氧化基因Catalase、Mn-SOD等转录增加,发挥抗氧化作用。

本研究明确了TEC通过SIRT1/FOXO1轴发挥抗氧化功能,但尚未完全阐明TEC激活SIRT1的直接靶点或上游调控机制。研究[25-26]表明,AMPK/SIRT1信号轴是天然产物发挥心脏保护作用的重要机制之一。既往研究[7]证实TEC可通过激活AMPK通路改善糖尿病小鼠的心功能障碍。据此,我们推测TEC可能通过激活AMPK信号通路,上调心脏中SIRT1的表达,进而促进下游FOXO1的去乙酰化发挥抗氧化作用。未来需开展补充实验,深入探究TEC与SIRT1的调控机制。

综上所述,TEC通过激活SIRT1-FOXO1信号通路,抑制DOX导致的心肌损伤,降低氧化应激水平,减少心肌细胞凋亡,最终改善心功能。本研究提出TEC能改善DOX心肌毒性,为临床DOX心肌毒性的治疗提供了潜在药物。

参考文献

[1] LIU Y T, CHE Y, QIU H L, et al. ADP-ribosylation: An emerging direction for disease treatment[J]. Ageing Res Rev, 2024, 94: 102176.

[2] 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.

[3] KONG C Y, GUO Z, SONG P, et al. Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: Oxidative stress and cell death[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(2): 760-770.

[4] WANG Y L, YAN S, LIU X M, et al. PRMT4 promotes ferroptosis to aggravate doxorubicin-induced cardiomyopathy *via* inhibition of the Nrf2/GPX4 pathway[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(10): 1982-1995.

[5] JIANG Y N, VAN NGUYEN T, JIN J, et al. Tecto-

rigenin inhibits oxidative stress by activating the Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway in Th2-mediated allergic asthmatic mice[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 212: 207-219.

[6] YIN Y, WANG B, YANG Y, et al. Tectorigenin mitigates homocysteine-induced inflammation and ferroptosis in BV-2 microglial cells through promoting the SIRT1/SLC7A11 pathway[J]. Brain Res Bull, 2025, 224: 111272.

[7] MA Y L, XU M, CEN X F, et al. Tectorigenin protects against cardiac fibrosis in diabetic mice heart *via* activating the adiponectin receptor 1-mediated AMPK pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 174: 116589.

[8] YANG S, MA C R, WU H, et al. Tectorigenin attenuates diabetic nephropathy by improving vascular endothelium dysfunction through activating AdipoR1/2 pathway [J]. Pharmacol Res, 2020, 153: 104678.

[9] THAPA R, MOGLAD E, AFZAL M, et al. The role of sirtuin 1 in ageing and neurodegenerative disease: A molecular perspective[J]. Ageing Res Rev, 2024, 102: 102545.

[10] XU M, QIAN Z, ZHANG Y, et al. Sirt1 alleviates osteoarthritis *via* promoting FoxO1 nucleo-cytoplasm shuttling to facilitate autophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 131: 111893.

[11] REN C Z, WU Z T, WANG W, et al. SIRT1 exerts anti-hypertensive effect *via* FOXO1 activation in the rostral ventrolateral medulla[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 188: 1-13.

[12] GUAN G Q, CHEN Y X, DONG Y L. Unraveling the AMPK-SIRT1-FOXO pathway: The in-depth analysis and breakthrough prospects of oxidative stress-induced diseases [J]. Antioxidants, 2025, 14(1): 70.

[13] YU X, CHEN X J, WU W B, et al. Zinc alleviates diabetic muscle atrophy *via* modulation of the SIRT1/FoxO1 autophagy pathway through GPR39[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2025, 16(2): e13771.

[14] ZHU X W, WANG X F, ZHU B L, et al. Disruption of histamine/H1R-STAT3-SLC7A11 axis exacerbates doxorubicin-induced cardiac ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 192: 98-114.

[15] CHEN X Q, ZHOU G Q, YUAN T Y, et al. Tectorigenin attenuates cardiac hypertrophy *via* USP9X/MCL1-mediated mitochondrial stabilization[J]. Redox Biol, 2025, 86: 103855.

[16] REN B C, ZHANG Y F, LIU S S, et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy *via* Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(21): 12355-12367.

[17] LUO C, XIE X Y, FENG X, et al. Deficiency of interleukin-36 receptor protected cardiomyocytes from ischemia-reperfusion injury in cardiopulmonary bypass[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e918933.

[18] CHEN Z L, CHEN C, WU Y C, et al. EBBP-mediated integrated stress response attenuates anthracycline-induced cardiotoxicity by inhibiting the ferroptosis of cardiomyocytes[J]. Adv Sci, 2025, 12(32): e02726.

[19] WENNINGMANN N, KNAPP M, ANDE A, et al. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring [J]. Mol Pharmacol, 2019, 96(2): 219-232.

[20] SHAO J R, XIAO R, WANG T, et al. BRD4770 protects against DOX-induced cardiotoxicity by inhibiting apoptosis and ferroptosis[J]. Sci Adv, 2025, 11(28): eadw1720.

[21] QIU H L, HUANG S H, LIU Y T, et al. Idebenone alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by stabilizing FSP1 to inhibit ferroptosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14(6): 2581-2597.

[22] DU Z H, ZHOU Y T, LI Q H, et al. SIRT1 ameliorates lamin A/C deficiency-induced cardiac dysfunction by promoting mitochondrial bioenergetics[J]. JACC Basic Transl Sci, 2024, 9(10): 1211-1230.

[23] HAN R H, HUANG H M, XIA W Y, et al. Perspectives for Forkhead box transcription factors in diabetic cardiomyopathy: Their therapeutic potential and possible effects of salvianolic acids[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 951597.

[24] HAN R H, HUANG H M, HAN H, et al. Propofol postconditioning ameliorates hypoxia/reoxygenation induced H9c2 cell apoptosis and autophagy *via* upregulating forkhead transcription factors under hyperglycemia[J]. Mil Med Res, 2021, 8(1): 58.

[25] LIU Y, HONG T, LV M X, et al. Delphinidin attenuates cognitive deficits and pathology of Alzheimer′s disease by preventing microglial senescence *via* AMPK/SIRT1 pathway[J]. Alzheimers Res Ther, 2025, 17(1): 138.

[26] ZHUGE A X, LI S J, HAN S Y, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived acetate activates the hepatic AMPK/SIRT1/PGC-1α axis to alleviate ferroptosis in metabolic-associated fatty liver disease[J]. Acta Pharm Sin B, 2025, 15(1): 151-167.

（2025-10-13 收稿）
编辑　袁　靓