

蒿甲醚通过调节氧化应激改善阿霉素诱导小鼠心肌损伤的作用研究

廖奕娇¹, 程馨缘¹, 易铁钢² (1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033; 2. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033)

摘要: **目的** 探讨蒿甲醚对阿霉素诱导的小鼠心肌损伤的保护作用。 **方法** 将雄性 BALB/c 小鼠随机分为正常组、模型组、蒿甲醚组(3 g·kg⁻¹), 每组 6 只。采用阿霉素诱导心肌损伤小鼠模型。测定各组小鼠体质量及心脏质量; 检测血清乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)水平; 采用苏木精-伊红(HE)染色法观察小鼠心脏组织病理变化; 采用 Western Blot 法及免疫组化法检测各组小鼠心脏组织的超氧化物歧化酶 1(SOD1)、超氧化物歧化酶 2(SOD2)、过氧化氢酶(Catalase)蛋白表达水平。 **结果** 与正常组比较, 模型组小鼠的体质量、心脏质量均明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$); LDH 水平明显上升($P < 0.05$), CK 水平有升高趋势($P > 0.05$); 心肌纤维排列紊乱、断裂, 心肌细胞出现空泡变性; 小鼠心脏组织中的 SOD1、SOD2 及 Catalase 蛋白表达均明显下调($P < 0.05$)。与模型组比较, 蒿甲醚组小鼠的体质量、心脏质量均有所升高($P > 0.05$); LDH、CK 水平均有降低($P > 0.05$); 心肌细胞排列较均匀, 核固缩和空泡变性明显减少; 心脏组织中的 SOD1、SOD2 及 Catalase 蛋白表达均明显上调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。 **结论** 蒿甲醚对阿霉素诱导的小鼠心肌损伤具有一定保护作用, 其作用机制可能与上调 SOD1、SOD2、Catalase 蛋白表达, 调节氧化应激相关。

关键词: 蒿甲醚; 阿霉素; 心肌损伤; 心脏毒性; 氧化应激; 小鼠

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)03-0319-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.03.007

Artemether Ameliorates Adriamycin-induced Myocardial Injury in Mice by Modulating Oxidative Stress

LIAO Yijiao¹, CHENG Xinyuan¹, YI Tiegang² (1. The Fourth Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033 Guangdong, China; 2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033 Guangdong, China)

Abstract: Objective To investigate the protective effect of artemether on adriamycin induced cardiac injury in mice.

Methods Male BALB/c mice were randomly divided into normal group, model group and artemether group (3 g·kg⁻¹), with 6 mice in each group. Mice model of cardiac injury induced by adriamycin was established. Body mass and heart mass of mice in each group were measured. Serum lactate dehydrogenase(LDH) and creatine kinase (CK) levels were detected. Hematoxylin-eosin(HE) staining was used to observe the cardiac histopathology of heart tissue in mice. The protein expression levels of superoxide dismutase 1(SOD1), superoxide dismutase 2(SOD2) and Catalase in heart tissues of mice in each group were detected by Western Blot and immunohistochemistry. **Results** Compared with normal group, body mass and heart mass of model group were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); LDH level was significantly increased ($P < 0.05$), CK level showed an increasing trend ($P > 0.05$); Myocardial fibers were disordered and broken, and myocardial cells showed vacuolar degeneration; The protein expressions of SOD1, SOD2 and Catalase in mice heart tissue were significantly down-regulated ($P < 0.05$). Compared with model group, the body weight and heart weight of artemether group were increased ($P > 0.05$); LDH

收稿日期: 2021-08-17

作者简介: 廖奕娇, 女, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗肾病。Email: liaoyijiao199@163.com。通信作者: 易铁钢, 男, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗肾病。Email: onthesky@126.com。

and CK levels were decreased ($P > 0.05$). Cardiomyocytes are more evenly arranged, and the karyopyknosis and vacuolar degeneration were significantly reduced; The protein expression of SOD1, SOD2 and Catalase in heart tissue were significantly up-regulated ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** Artemether has certain protective effect on adriamycin-induced cardiac injury in mice, and its mechanism of action may be related to the upregulation of protein expression on SOD1, SOD2 and Catalase and the regulation of oxidative stress.

Keywords: artemether; adriamycin; cardiac injury; cardiotoxicity; oxidative stress; mice

阿霉素作为一种蒽环类抗生素,是有效、广谱的抗肿瘤药物,可用于治疗多种癌症^[1-2]。而其毒副作用不容忽视,其中以心脏毒性最为严重,限制了其临床应用^[3-4]。阿霉素引起心脏毒性的作用机制尚不清楚,目前普遍认为可能与氧化应激、线粒体功能障碍、脂质过氧化的增加、内质网介导的凋亡等机制相关^[5]。氧化应激是阿霉素诱导心脏毒性的主要因素,活性氧和抗氧化剂之间的不平衡导致氧化应激发生,而抗氧化酶如过氧化氢酶(Catalase)和超氧化物歧化酶(Superoxide dismutases, SODs)的降低可以导致心肌的氧化损伤。Catalase是生物防御系统中的关键酶,能清除体内 H_2O_2 而对细胞起到保护作用^[6]。阿霉素可引起心肌细胞抗氧化酶缺失,导致心肌细胞发生氧化应激和损伤。

青蒿素是从中药黄花蒿中提取的一种含有过氧基团的倍半萜内酯化合物,蒿甲醚是青蒿素的衍生物,除了具有抗疟疾作用外,还具有抗肿瘤^[7]、抗糖尿病^[8]、改善肝脏纤维化^[9]等药理作用。本课题组前期研究^[10]发现,蒿甲醚能够通过恢复氧化还原失衡和改善线粒体功能,改善阿霉素肾病小鼠的肾脏损伤。故本研究拟通过构建阿霉素诱导心肌损伤小鼠模型,探讨蒿甲醚对其心肌损伤的保护作用及机制。

1 材料与方法

1.1 动物 6周龄雄性BALB/c小鼠,SPF级,体重(20±2)g,购自广东省医学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(粤)2018-0002。小鼠饲养于SPF环境,相对湿度:40%~70%,温度:20~26℃,12 h/12 h昼夜明暗交替,实验期间自由摄食饮水,

1.2 药物及试剂 蒿甲醚(含量99.39%),成都康邦生物技术公司,批号:CB20200301;阿霉素,美国Sigma公司,批号:D1515;苏木素(批号:BL700-1)、伊红(批号:BL700-2),均为广州赛国生物技术公司产品;柠檬酸盐修复液(批号:20090803)、PBS缓冲

液(批号:20121501)、动物非免疫血清(批号:210105392A)、HRP聚合物偶联抗小鼠/兔IgG复合物的抗体(批号:201105S407q)、DAB显色液(批号:2011190031H),均由福州迈新生物技术公司提供;一抗SOD1(批号:CST37385)、SOD2(批号:CST13141)、Catalase(批号:CST14097),均为美国Cell Signaling Technology公司产品;GAPDH抗体(批号:P6004),美国Proteintech Group公司;抗兔二抗(批号:RI239721)和抗鼠二抗(批号:RF238896),均为美国Thermo Fisher公司产品,乳酸脱氢酶(LDH,批号:BC6685)、肌酸激酶(CK,批号:BC1145),均为北京索莱宝公司产品。

1.3 仪器 C702型全自动生化分析仪,瑞士Roche公司;Ts2R-FL型显微镜,日本尼康公司;RXC-TKP型摊烤片机,武汉瑞新昌生物科技公司;MS205DU型精密天平,瑞士梅特勒-托利多公司;RM2245型切片机,上海徕卡显微系统公司;5425型离心机,德国Eppendorf公司;Image Lab™图像采集和分析软件、BR82684型垂直电泳仪,美国Bio-Rad公司。

1.4 分组、模型复制及给药 BALB/c小鼠适应性喂养1周后,随机分为3组:正常组、模型组、蒿甲醚组,每组6只。除正常组外,其余小鼠经尾静脉单次注射阿霉素 $10.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 以复制阿霉素诱导的心肌损伤模型^[11],正常组小鼠注射等量生理盐水。阿霉素注射1周后,蒿甲醚组小鼠采用口服给予 $0.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 蒿甲醚^[10],连续给药4周。

1.5 样本采集 实验过程中观察小鼠一般情况,末次给药结束后测定体质量;对各组小鼠进行麻醉后眼球取血;采血结束后全部颈椎脱臼处死,正中线打开腹腔,快速剖取心脏,称定质量;取适量心脏组织于4%多聚甲醛固定,剩余心脏组织在液氮中快速冷冻,于-80℃冰箱冻存。

1.6 小鼠心功能生化检测 将小鼠血样放至分层,以4℃、3 000 r·min⁻¹(离心半径8 cm)离心10 min,分

离上清液,采用全自动生化分析仪检测血清 LDH、CK 水平。

1.7 小鼠心脏组织病理学观察 用 4%多聚甲醛固定心脏组织 48 h 后,进行石蜡包埋、切片(4 μm),经过烤片、脱蜡、水化、苏木精-伊红(HE)染色后封片,于光学显微镜下观察各组小鼠心脏组织病理变化并拍照。

1.8 Western Blot 法检测小鼠心脏组织中 SOD1、SOD2、Catalase 蛋白表达水平 取小鼠心脏组织,称定质量,加入 RIPA 裂解液,匀浆后,以 12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径 8 cm)离心 20min,上清液采用 BCA 法测定蛋白浓度。加入上样缓冲液和 RIPA 制备样品,上样量为 20 μg 蛋白;经 SDS-PAGE 电泳后,转移至 PVDF 膜,以 5%脱脂奶粉封闭 1 h;加入一抗[SOD1(1:500)、SOD2(1:500)、Catalase(1:1 000)兔抗单克隆抗体,GAPDH 鼠抗单克隆抗体(1:500)],4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜、洗涤;分别加入抗兔二抗(1:2 000)或抗鼠二抗(1:1 000),室温下孵育 1 h;再次洗涤后采用全自动凝胶成像和化学发光图像分析系统曝光成像。Western Blot 条带扫描后,运用 ImageJ 1.44 软件计算蛋白条带的光密度(OD)值,以 GAPDH 为内参,进行半定量分析。

1.9 免疫组化法检测小鼠心脏组织中 SOD1、SOD2、Catalase 蛋白表达水平 将心脏组织制作成石蜡切片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水;柠檬酸盐热修复抗原;PBS 冲洗后滴加山羊血清封闭,分别滴加合适浓度的一抗[抗 SOD1(1:50)、抗 SOD2(1:50)、抗 Catalase(1:50)],将切片置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱孵育过夜。复温,PBS 冲洗后滴加 HRP 聚合物偶联抗小鼠/兔 IgG 复合物抗体,室温下孵育 15 min。PBS 冲洗,加 DAB 显色液后,于显微镜下观察,当观察到充分显色后,立即放入自来水中终止显色,并用蒸馏水洗涤;苏木素复染 1 min;梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片、晾干;显微镜下拍摄($\times 200$)。

1.10 统计学处理方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用 LSD 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠一般状况的影响 结果见表 1。与正常组比较,模型组小鼠出现

精神萎靡、进食减少、便溏、脱毛、断尾等现象,体质量、心脏质量均明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,蒿甲醚组小鼠毛发较有光泽,活动较为活跃,体质量、心脏质量均有所升高($P > 0.05$)。

表 1 蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠体质量和心脏质量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 1 Effect of artemether on body and heart weight of adriamycin-induced myocardial injury mice($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	体质量/g	心脏质量/g
正常组	—	28.45 $\pm$ 0.90	0.155 $\pm$ 0.019
模型组	—	23.56 $\pm$ 3.91**	0.127 $\pm$ 0.021*
蒿甲醚组	0.3	25.95 $\pm$ 1.98	0.145 $\pm$ 0.015

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.2 蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠心功能的影响 结果见表 2。与正常组比较,模型组小鼠的血清 LDH 水平明显上升($P < 0.05$),CK 水平升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,蒿甲醚组小鼠的血清 LDH、CK 水平均有降低($P > 0.05$)。

表 2 蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 1 Effect of artemether on LDH and CK of adriamycin-induced myocardial injury mice($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	LDH/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	CK/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)
正常组	—	1 581.83 $\pm$ 494.28	646.33 $\pm$ 147.917
模型组	—	2 486.17 $\pm$ 814.00*	754.33 $\pm$ 244.317
蒿甲醚组	0.3	1 873.17 $\pm$ 379.03	644.67 $\pm$ 132.400

注:与正常组比较,* $P < 0.05$

2.3 蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠心脏组织病理形态的影响 结果见图 1。HE 染色结果显示,与正常组比较,模型组小鼠心肌形态表现出肌原纤维缺失、断裂、结构紊乱,心肌闰盘缺失,细胞核固缩以及部分存在于肌纤维外,部分心肌细胞出现空泡变性,炎性细胞浸润明显。与模型组比较,蒿甲醚组小鼠的心肌细胞排列较均匀,核固缩和空泡变性明显减少。结果表明,蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠具有一定保护作用。

2.4 蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠心脏组织中 SOD1、SOD2、Catalase 蛋白表达水平的影响 (Western Blot 法) 结果见图 2。与正常组比较,模型组小鼠心脏组织中的 SOD1、SOD2 及 Catalase 蛋白表达均明显下调,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,蒿甲醚组小鼠心脏组织中的 SOD1、

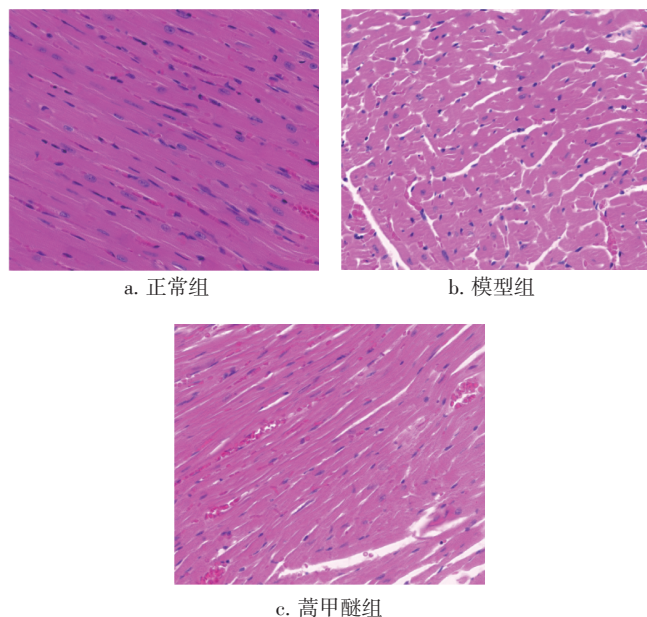


图1 蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠心脏组织病理形态的影响(HE染色, $\times 200$)

Figure 1 Effect of artemether on heart histopathology in adriamycin-induced myocardial injury mice(HE staining, $\times 200$)

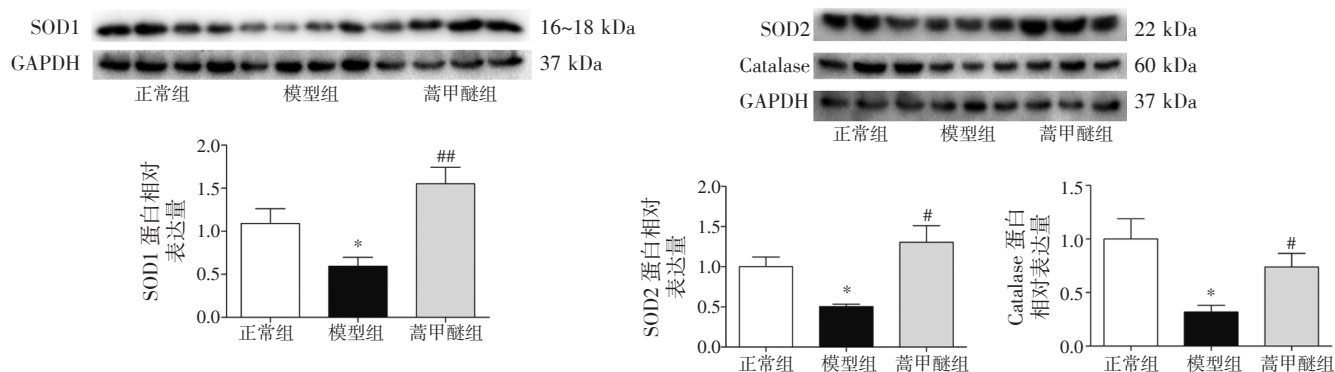
SOD2及Catalase蛋白表达均明显上调,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.5 蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠心脏组织中SOD1、SOD2、Catalase蛋白表达水平的影响(免疫组化法) 结果见图3。SOD1、SOD2及Catalase均主要为心肌细胞质表达。与正常组比较,模型组小鼠心脏组织中的SOD1、SOD2、Catalase阳性表达明显减弱,颜色变浅;与模型组比较,蒿甲醚组小鼠心脏组织中的SOD1、SOD2及Catalase阳性表达(褐色)明显增强。该结果与Western Blot检测结果一致。

3 讨论

阿霉素的心脏毒性限制了其临床应用,阿霉素累积剂量超过一定程度将增加氧化应激反应^[12]。阿霉素诱导的线粒体损伤是其心脏毒性作用的重要机制,氧化应激和自由基生成是导致该不良反应的主要原因^[5]。活性氧是有氧代谢的副产物,在需氧生物中一方面参与了基因表达和细胞信号转导的调节,另一方面会导致细胞成分发生氧化,导致细胞损伤^[13]。需氧生物具有复杂的抗氧化防御系统以抵消和控制活性氧水平,作为酶性防御系统的超氧化物歧化酶(SODs)和过氧化氢酶(Catalase)则具有强有力的抗自由基氧化的作用。SODs活性依赖于特定的催化金属离子,在人和哺乳动物中发现了3种SODs:细胞质中的SOD1、线粒体中的SOD2,以及细胞外的SOD3^[14]。SOD1在缺血性肿瘤微环境下,对调控氧化应激和维持肿瘤细胞存活发挥重要作用^[15]。SOD2基因敲除小鼠会出现严重的线粒体损伤,而SOD2上调可减轻心肌病、糖尿病性心脏病及对神经毒性具有保护作用^[16-17]。Catalase与人体衰老、细胞凋亡、癌症形成、基因突变等相关,近年来研究^[18]认为其对抑制癌细胞意义重大。氧化-抗氧化系统的损害引发膜结合多不饱和脂肪酸的过氧化和蛋白质氧化,导致心肌细胞通透性的改变而使得细胞内钙超载,将会对心脏组织造成不可逆转的损害^[19]。上游抗氧化应激产物如SODs、Catalase的减少导致氧化还原失衡和氧化应激过度,是发生心脏毒性的重要机制。

研究^[20-21]发现,蒿甲醚具有增加抗氧化因子表达,进而起到调控氧化应激的潜在作用。在一般的氧化应激中,乳酸脱氢酶(LDH)活性增强表明组织可能发



注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$,** $P < 0.01$

图2 蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠心脏组织中SOD1、SOD2、Catalase蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Figure 2 Effect of artemether on the protein expression of SOD1, SOD2 and Catalase in heart tissue of adriamycin-induced myocardial injury mice($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

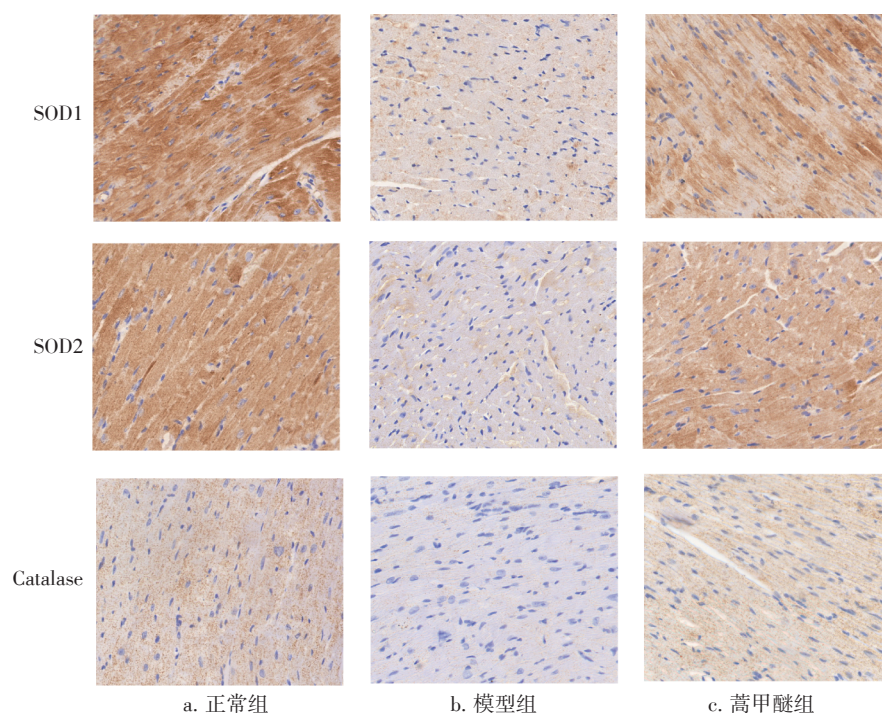


图 3 蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠心脏组织中 SOD1、SOD2、Catalase 蛋白表达的影响(免疫组化, ×200)

Figure 3 Effect of artemether on the protein expression of SOD1, SOD2 and Catalase in heart tissue of adriamycin-induced myocardial injury mice(IHC, ×200)

生损伤^[22-23], 常用于心功能损伤评估。本研究结果显示, 模型组小鼠体质量、心脏质量均明显下降, LDH 显著升高, 肌酸激酶(CK)水平也有一定程度升高, 结合组织病理学观察到心肌细胞出现明显的排列紊乱、破裂、核固缩等改变, 表明阿霉素成功诱导了小鼠心肌损伤, 产生了心脏毒性。蒿甲醚干预后, 小鼠一般情况得到改善, 体质量、心脏质量有所升高, LDH、CK 水平均有所降低, 组织病理学观察显示心肌细胞排列较均匀, 核固缩和空泡变性明显减少, 表明蒿甲醚对阿霉素诱导心肌损伤小鼠具有一定的保护作用。LDH 的改善也提示蒿甲醚联合阿霉素可能对癌症化疗的增效减毒具有一定作用。进一步通过 Western Blot 及免疫组化检测发现, 模型组小鼠心脏组织中的氧化还原相关酶 SOD1、SOD2 及 Catalase 蛋白表达均明显下调, 而蒿甲醚干预后均明显回调。结果表明, 蒿甲醚可能通过上调 SOD1、SOD2、Catalase 蛋白表达来调节氧化应激, 减轻阿霉素对小鼠的心肌损害。

综上所述, 蒿甲醚对阿霉素诱导的心脏毒性具有一定保护作用, 其作用机制可能与通过上调 SOD1、SOD2、Catalase 蛋白表达, 提高心脏组织的抗氧化防御系统功能有关。而蒿甲醚作为青蒿素衍生物, 能

否与化疗药物联用起到增效减毒的作用, 还需要进一步深入探讨。

参考文献:

- [1] OCTAVIA Y, TOCCHETTI C G, GABRIELSON K L, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52(6): 1213-1225.
- [2] DAMIAMI R M, MOURA D J, VIAU C M, et al. Pathways of cardiac toxicity: comparison between chemotherapeutic drugs doxorubicin and mitoxantrone[J]. Arch Toxicol, 2016, 90(9): 2063-2076.
- [3] ANKER M S, HADZIBEGOVIC S, LENA A, et al. Recent advances in cardio-oncology: a report from the "Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019" [J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(6): 1140-1148.
- [4] LI D L, HILL J A. Cardiomyocyte autophagy and cancer chemotherapy [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 71: 54-61.
- [5] ABDEL-DAIM M M, KILANY O E, KHALIFA H A, et al. Allicin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(4): 745-753.
- [6] SANGOMLA S, SAIFI M A, KHURANA A, et al. Nanoceria ameliorates doxorubicin induced cardiotoxicity: possible mitigation via reduction of oxidative stress and inflammation[J]. J Trace Elem

- Med Biol, 2018, 47: 53–62.
- [7] 陈妮, 赵梅, 陈玲, 等. 蒿甲醚对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1633–1638.
- [8] BAI X, PEI R, LEI W, et al. Antidiabetic effect of artemether in db/db mice involves regulation of AMPK and PI3K/Akt pathways[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2020, 11: e568864.
- [9] LI Y, JIN C, SHEN M, et al. Iron regulatory protein 2 is required for artemether – mediated anti– hepatic fibrosis through ferroptosis pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 160: 845–859.
- [10] HAN P, CAI Y, WANG Y, et al. Artemether ameliorates kidney injury by restoring redox imbalance and improving mitochondrial function in adriamycin nephropathy in mice[J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 1266–1278.
- [11] HAN P, YUAN C, WANG Y, et al. Niclosamide ethanolamine protects kidney in adriamycin nephropathy by regulating mitochondrial redox balance[J]. Am J Transl Res, 2019, 11 (2): 855–864.
- [12] KANETO H, KATAKAMI N, MATSUHISA M, et al. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis[J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010(1): e453892.
- [13] ALESSIO H M, HAGERMAN A E, FULKERSON B K, et al. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise[J]. Med Sci Sports Exerc, 2000, 32(9): 1576–1581.
- [14] 王杨千翥, 金卓颖, 刘丽婧, 等. 超氧化物歧化酶1与脂质代谢异常研究新进展[J]. 生命科学, 2020, 32(11): 1185–1197.
- [15] GLASAUER A, SENA L A, DIEBOLD L P, et al. Targeting SOD1 reduces experimental non–small–cell lung cancer[J]. J Clin Invest, 2014, 24(1): 117–128.
- [16] BRESCIANI G, DA C B, GONZALEZ G J. Manganese superoxide dismutase and oxidative stress modulation[J]. Adv Clin Chem, 2015, 68: 87–130.
- [17] WEN J J, VYATKINA G, GARG N. Oxidative damage during chagasic cardiomyopathy development: role of mitochondrial oxidant release and inefficient antioxidant defense[J]. Free Radic Biol Med, 2004, 37(11): 1821–1833.
- [18] 于德玲, 王昌留. 过氧化氢酶的研究进展[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2016, 25(2): 189–194.
- [19] FADILLIOGLU E, OZTAS E, ERDOGAN H, et al. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on doxorubicin– induced cardiotoxicity in rats[J]. J Appl Toxicol, 2004, 24(1): 47–52.
- [20] LI S, PENG T, ZHAO X, et al. Artemether confers neuroprotection on cerebral ischemic injury through stimulation of the Erk1/2–P90rsk–CREB signaling pathway[J]. Redox Biol, 2021, 46: e102069.
- [21] OKORJI U P, VELAGAPUDI R, EL B A, et al. Antimalarial drug artemether inhibits neuroinflammation in BV2 microglia through Nrf2– dependent mechanisms[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53 (9): 6426–6443.
- [22] KHAN A A, ALLEMAILEM K S, ALHUMAYDHI F A, et al. The Biochemical and clinical perspectives of lactate dehydrogenase: an enzyme of active metabolism[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(6): 855–868.
- [23] 丘金梅, 龚娟, 谢青池, 等. 乳酸脱氢酶在肿瘤代谢中的作用及其为靶标的抗肿瘤药物研发[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47 (12): 980–985.

(编辑: 邹元平)