

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.11.010

乳癖消对曲妥珠单抗致大鼠心肌毒性的抑制作用研究*

董林, 曲芳菲, 李永梅, 于守君[△]

(滨州医学院烟台附属医院, 山东 烟台 264100)

摘要:目的 探讨乳癖消对曲妥珠单抗致大鼠心肌毒性的抑制作用和作用机制。方法 将50只雌性Wistar大鼠随机分为模型组、实验组(高、中、低剂量组)和对照组,各10只,模型组经尾静脉注射曲妥珠单抗(8 mg/kg),实验组注射曲妥珠单抗后按低、中、高剂量(0.6, 0.8, 1.0 g/kg)灌服乳癖消颗粒溶液,对照组注射相应体积的曲妥珠单抗专用溶剂,实验时间均为7 d。采用超声影像仪检查各组大鼠心功能变化,通过测定血清中肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)及N末端脑利钠肽(NT-pro BNP)的浓度评价心肌受损程度;检测心肌组织中Bcl-2和Bax的表达量及半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase)-9和Caspase-3的活性对细胞凋亡途径的影响,检测丙二醛(MDA)的含量和超氧化物歧化酶(SOD)的活性,考察心肌氧化应激情况。结果 与模型组相比,实验组大鼠的左室后壁(LVPW)厚度、左室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短率(LVFS)均显著较高($P < 0.05$),左心室舒张末期内径(LVEDd)和左心室收缩末期内径(LVESd)扩张程度显著较低($P < 0.05$);实验组大鼠血清中CK-MB、LDH、cTnI、NT-pro BNP的含量和心肌细胞中Bax的表达量、MDA的水平及Caspase-9与Caspase-3的活性均显著低于模型组($P < 0.05$),Bcl-2的表达量和SOD的活性均显著高于模型组($P < 0.05$),各项指标的变化均与乳癖消剂量呈相关性。结论 口服乳癖消可降低曲妥珠单抗的心肌毒性,其作用机制可能是通过影响心肌细胞的线粒体凋亡途径并降低氧化应激损伤发挥作用。

关键词:乳癖消;曲妥珠单抗;人类表皮生长因子受体-2;心肌毒性;作用机制;大鼠

中图分类号:R932;R285.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)11-0033-04

Inhibitory Effect of Rupixiao on Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in Rats

DONG Lin, QU Fangfei, LI Yongmei, YU Shoujun

(Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai, Shandong, China 264100)

Abstract: Objective To investigate the inhibitory effect of Rupixiao on trastuzumab-induced cardiotoxicity and its mechanism. **Methods** Totally 50 female Wistar rats were randomly divided into the model group, experimental groups (high, medium and low dose groups) and control group, 10 rats in each group. The rats in the model group were injected with trastuzumab (8 mg/kg) via the caudal vein, and the rats in the experimental groups were given low, medium and high doses of Rupixiao granule solution (0.6, 0.8, 1.0 g/kg) after being injected with trastuzumab, while the rats in the control group were injected with the corresponding volume of trastuzumab-specific solvent. All groups were treated for 7 d. The changes in cardiac function of rats in all groups were examined by ultrasound imaging. The levels of creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), cardiac troponin I (cTnI) and N-terminal natriuretic peptide (NT-pro BNP) in serum were measured to evaluate the myocardial injury, and the expression of Bcl-2, Bax and activity of Caspase-9 and Caspase-3 in myocardium were detected to study its effect on apoptotic pathway. The content of malondialdehyde (MDA) and the activity of superoxide dismutase (SOD) were measured to investigate the oxidative stress of myocardium. **Results** Compared with the model group, the thickness of left ventricular posterior wall (LVPW), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular short axis shortening rate (LVFS) in the experimental groups were significantly higher ($P < 0.05$), while left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) and left ventricular end-systolic diameter (LVESd) of the experimental groups were significantly lower ($P < 0.05$). The content of CK-MB, LDH, cTnI and NT-pro BNP in serum, the expression of Bax in myocardial cells, the level of MDA, the activity of Caspase-9 and Caspase-3 in the experimental groups were significantly lower than those in the model group ($P < 0.05$), while the expression of Bcl-2 and the activity of SOD in the experimental groups were significantly higher than those in the model group ($P < 0.05$). All experimental data changed correlating with the dosage of Rupixiao. **Conclusion** Oral Rupixiao can reduce the cardiotoxicity of trastuzumab, and its mechanism may be through affecting the mitochondrial apoptotic pathway of cardiac myocytes and reducing oxidative stress injury.

Key words: Rupixiao; trastuzumab; human epidermal growth factor receptor-2; cardiotoxicity; mechanism of action; rats

乳腺癌的生长、侵犯、转移与人类表皮生长因子受体-2(Her2)的表达密切相关。Her2过度表达的乳腺癌患者病情进展迅速,化学治疗及内分泌治疗的效果较差,预后不佳,总生存率偏低^[1-2]。曲妥珠单抗(商品名

赫赛汀)是一种重组人源化单克隆抗体,可特异性地与Her2结合,抑制其促进细胞增殖的活性,发挥靶向抗肿瘤作用,临床主要用于治疗组织学检测Her2高表达的乳腺癌^[3]。尽管曲妥珠单抗疗效显著,但患者常出现

*基金项目:山东省中医药科技发展计划项目[2017-237]。

第一作者:董林,女,大学本科,主管药师,研究方向为药理学,(电话)0535-4770376(电子信箱)3020614947@qq.com。

[△]通信作者:于守君,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为心血管疾病,(电话)0535-2123456(电子信箱)joejack329@163.com。

心功能不全的症状,主要表现为左心室收缩功能下降、左心室射血分数(LVEF)降低^[4],血清中肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)及N末端脑利钠肽(NT-pro BNP)等心肌缺血或损伤的标志物浓度显著上升^[5],必须停止用药。Her-2受体抑制剂可造成大鼠心肌细胞线粒体功能受损,导致细胞凋亡^[6]。可能与曲妥珠单抗引起的心肌毒性与线粒体凋亡通路有关。传统中医理论认为,乳癖消具有软坚散结、活血消瘀、疏肝解郁功效,能降低血清中雌二醇与孕酮水平^[7],临床主要用于治疗乳腺增生、乳腺炎症,现也作为乳腺癌抑制雌激素的辅助用药。乳癖消中芍药苷、三七皂苷、人参皂苷、连翘苷、哈巴俄苷、木犀草素、槲皮素等成分均能促进血液循环、改善心肌能量代谢、清除自由基^[8]。曲妥珠单抗联用乳癖消治疗乳腺癌,既可增强疗效,又可降低心脏毒副作用。Her-2与小鼠相对应的基因具有高度同源性^[9]。本研究中拟通过大鼠尾静脉注射曲妥珠单抗建立心肌损伤模型,探讨乳癖消对该药所致心肌毒性的抑制作用^[10],为优化乳腺癌的治疗方案提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

实验动物:SPF级6周龄Wistar雌性大鼠50只,体重(199±8.5)g,购于山东大学实验动物中心,动物合格证号为SCXK(鲁)20090001。

仪器:ACUSON SC2000型超声显像仪(Siemens公司);ELx-808型全自动酶标仪(Bio-Tek公司);AU5800型全自动生化分析仪(Beckman公司);Elec-sys2010型全自动免疫分析仪(Roche公司);Model 705型超声匀浆器、Sovall ST40型台式离心机(Thermo Scientific公司)。

试药:注射用曲妥珠单抗(商品名赫赛汀,上海罗氏制药有限公司,国药准字J20170037,规格为每瓶440 mg/20 mL);乳癖消颗粒(哈尔滨泰华药业股份有限公司,国药准字Z19990028,规格为每袋8 g);CK-MB, LDH, cTnI, NT-pro BNP, MDA, SOD检测试剂盒均购于碧云天生物技术研究;Bcl-2, Bax含量测定试剂盒、半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase)-9、Caspase-3活性测定试剂盒均购于美国Biovision公司;硫化钠(Na₂S)、水合氯醛溶液(上海阿拉丁生化技术有限公司)。

1.2 方法

动物分组与给药:将50只雌性Wistar大鼠随机分为模型组、实验组(高、中、低剂量组)和对照组,各10只。模型组大鼠经尾静脉注射曲妥珠单抗8 mg/kg;实验组注射曲妥珠单抗后按0.6, 0.8, 1.0 g/kg灌服乳癖消颗

粒溶液;对照组注射相应体积的曲妥珠单抗专用溶剂。连续给药7 d后进行各项实验检测。

溶液配制:注射用曲妥珠单抗用专属溶剂溶解,配成质量浓度为22 g/L的溶液,4℃保存备用,实验时提前恢复至室温。按各实验组大鼠服用剂量称取乳癖消颗粒,加入适量温水冲配成溶液,每日1次给予灌胃。

1.3 观察指标

心功能:各组大鼠经腹腔内注射每100 g体质量0.3 mL水合氯醛,麻醉,仰卧固定于操作台上,用Na₂S溶液脱去胸前杂毛,超声显像仪取胸骨旁左室长轴切面检测各项心功能指标[左心室后壁舒张期厚度(LVPWd)、左心室后壁收缩期厚度(LVPWs)、左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室收缩末期内径(LVESd)],计算左心室射血分数(LVEF,%) $\approx (LVEDd^3 - LVESd^3) / LVEDd^3 \times 100\%$,短轴缩短率(LVFS,%) $= (LVEDd - LVESd) / LVEDd \times 100\%$ 。

心肌损伤血清标志物:固定好已麻醉的大鼠,清洁尾部污垢,用手术剪剪去尾尖2~3 mm,用手从尾根向下轻轻挤压,将血液收集于离心管中至1.0 mL,静置30 min后3 000 r/min离心,吸取500 μL血清测定各项生化指标。用全自动生化分析仪检测血清CK-MB和LDH的浓度,用干式免疫荧光法试剂盒检测cTnI和NT-pro BNP的水平。

线粒体凋亡途径蛋白:将已麻醉的大鼠仰卧固定于解剖板上,去除胸前杂毛,沿剑突开始剪开胸骨,充分暴露胸腔,剪断各条连通心脏的血管,迅速取出心脏,在4℃预冷冰袋的培养皿内将心脏组织剪碎,称取约100 mg,在冰浴条件下以超声匀浆器制成匀浆。在4℃条件下,3 000 r/min离心10 min,吸取上清液,以微孔滤膜滤过,用BCA法蛋白定量试剂盒测定各个样品的总蛋白含量,作为参考调整后续实验的上样量。按照Bcl-2, Bax, Caspase-9, Caspase-3检测试剂盒说明书测定吸光度值,以标准曲线回归法计算各种蛋白的含量或活性。

心肌氧化应激水平:取上述心肌组织上清液,按MDA和SOD检测试剂盒的说明书操作,按公式将吸光度值换算成MDA和SOD的含量。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析。实验数据均以 $\bar{X} \pm s$ 表示,空白组与模型组比较行 t 检验,模型组与各实验组比较行单因素方差分析(One-way ANOVA)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能超声检测结果

与对照组相比,模型组大鼠的LVED和LVPW均有显著变化($P < 0.05$),LVEF和LVFS显著降低($P < 0.05$),表

表1 各组大鼠心功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=10$)

指标	对照组	模型组	实验组		
			低剂量组	中剂量组	高剂量组
体质量(g)	200.14 ± 8.11	199.18 ± 9.66	199.35 ± 10.31	198.47 ± 11.22	198.53 ± 9.37
LVEDd(mm)	3.98 ± 0.29	4.68 ± 0.35 [△]	4.47 ± 0.37	4.31 ± 0.36 [□]	4.06 ± 0.32 [□]
LVESd(mm)	1.53 ± 0.12	2.64 ± 0.20 [△]	2.35 ± 0.19	2.02 ± 0.16 [□]	1.61 ± 0.13 [□]
LVPWd(mm)	2.30 ± 0.17	1.67 ± 0.15 [△]	1.72 ± 0.12	1.98 ± 0.12 [□]	2.24 ± 0.19 [□]
LVPWs(mm)	2.97 ± 0.24	2.45 ± 0.28 [△]	2.51 ± 0.21	2.68 ± 0.25 [□]	2.85 ± 0.24 [□]
左室舒张末期容积(mm ³)	63.04 ± 6.49	102.62 ± 12.70 [▲]	89.31 ± 11.43 [□]	80.06 ± 9.64 [■]	66.90 ± 7.26 [■]
左室收缩末期容积(mm ³)	3.58 ± 0.29	18.38 ± 1.34 [▲]	12.98 ± 1.16 [□]	8.24 ± 0.72 [■]	4.17 ± 0.39 [■]
LVEF(%)	94.32 ± 8.80	82.09 ± 7.93 [△]	85.47 ± 8.31	89.71 ± 8.54 [■]	93.76 ± 8.05 [■]
LVFS(%)	61.56 ± 7.03	43.63 ± 6.21 [△]	47.43 ± 7.14	53.13 ± 6.33 [□]	60.34 ± 6.24 [□]

注:与对照组比较,[△] $P < 0.05$,[▲] $P < 0.01$;与模型组比较,[□] $P < 0.05$,[■] $P < 0.01$ 。下表同。

明其心功能已明显受损。与模型组比较,低剂量组除左心室容积有所改善外,其余指标未见好转,而中、高剂量组可显著抑制心肌组织的损伤变薄($P < 0.05$),增加左心室舒张末期容积和减少收缩末期容积($P < 0.01$),最终提高 LVEF 和 LVFS($P < 0.05$),大鼠的心功能状况得到改善。详见表 1。

2.2 心肌损伤血清标志物检测结果

与对照组相比,模型组大鼠血清中 CK-MB, LDH, cTnI, NT-proBNP 等标志物的浓度均显著升高($P < 0.01$),表明其心肌组织已出现较严重的损伤和坏死。与模型组比较,各实验组随着乳癖消剂量的增加,以上血清标志物浓度逐渐降低($P < 0.05$),其中高剂量组的下降幅度更显著($P < 0.01$),表明各实验组大鼠的心肌组织损伤状况明显得到缓解。详见表 2。

表2 各组大鼠血清中 CK-MB, LDH, cTnI, NT-proBNP 水平比较($\bar{X} \pm s, n=10$)

指标	对照组	模型组	实验组		
			低剂量组	中剂量组	高剂量组
CK-MB(U/L)	1135.23 ± 82.86	2356.25 ± 170.34 [▲]	1985.54 ± 150.86 [□]	1678.24 ± 124.10 [□]	1325.87 ± 98.05 [■]
LDH(U/L)	174.55 ± 12.70	258.64 ± 19.09 [▲]	233.08 ± 17.92 [□]	208.97 ± 15.39 [□]	197.15 ± 14.58 [■]
cTnI(ng/mL)	394.64 ± 28.76	987.99 ± 83.04 [▲]	865.47 ± 65.74 [□]	635.80 ± 46.94 [□]	439.08 ± 32.49 [■]
NT-proBNP(ng/L)	135.30 ± 9.86	288.97 ± 21.31 [▲]	247.49 ± 18.77 [□]	198.14 ± 16.32 [□]	172.64 ± 12.73 [■]

2.3 线粒体凋亡途径相关蛋白测定结果

与对照组相比,模型组大鼠心肌组织中 Bcl-2 的表达显著下调,Bax 的表达显著加强($P < 0.01$),Bcl-2 与 Bax 的含量比值显著减少($P < 0.05$),致使 Caspase-9 和 Caspase-3 的活性增强($P < 0.01$),从而促进细胞凋亡。与模型组比较,各实验组随着乳癖消剂量的增加,Bax 的表达与 Caspase-9, Caspase-3 的活性逐渐降低,Bcl-2 的表达量和 Bcl-2/Bax 的比值逐渐增加($P < 0.05$),表明乳癖消可通过逆转 Bcl-2 和 Bax 的相对表达量而阻止 Caspase-9 及 Caspase-3 的激活,从而抑制心肌细胞的凋亡。详见表 3。

表3 各组大鼠心肌组织中 Bcl-2 和 Bax 的表达量与 Caspase-9 和 Caspase-3 的活性比较($\bar{X} \pm s, n=10$)

指标	对照组	模型组	实验组		
			低剂量组	中剂量组	高剂量组
Bcl-2(ng/mL)	48.53 ± 3.54	22.87 ± 1.69 [▲]	28.21 ± 2.14 [□]	36.08 ± 2.67 [□]	44.95 ± 3.13 [■]
Bax(ng/mL)	19.24 ± 1.40	39.69 ± 2.94 [▲]	34.47 ± 2.62 [□]	30.50 ± 2.26 [□]	21.17 ± 1.57 [■]
Bcl-2/Bax	2.52 ± 0.18	0.58 ± 0.04 [▲]	0.82 ± 0.06 [□]	1.18 ± 0.09 [□]	2.12 ± 0.16 [■]
Caspase-9(U/g)	0.29 ± 0.02	0.42 ± 0.03 [▲]	0.39 ± 0.03 [□]	0.35 ± 0.04 [□]	0.32 ± 0.02 [□]
Caspase-3(U/g)	0.48 ± 0.04	0.94 ± 0.10 [▲]	0.86 ± 0.09 [□]	0.74 ± 0.05 [□]	0.55 ± 0.04 [■]

2.4 MDA 含量和 SOD 活性检测结果

与对照组相比,模型组大鼠心肌组织中的 MDA 含量显著升高,而 SOD 的活性显著下降($P < 0.01$),表明该组大鼠的心肌组织已出现氧化应激损伤,细胞脂质结构受到氧化破坏。与模型组比较,各实验组随着乳癖消剂量的增加,MDA 含量逐渐降低($P < 0.05$),SOD 的活性显著增加($P < 0.05$),其中高剂量组的作用最明显($P < 0.01$),表明乳癖消可抑制氧化应激反应对细胞造成的损伤。详见表 4。

表4 各组大鼠心肌组织中 MDA 的含量和 SOD 的活性比较($\bar{X} \pm s, n=10$)

指标	对照组	模型组	实验组		
			低剂量组	中剂量组	高剂量组
MDA(μmol/g)	25.64 ± 3.60	70.51 ± 10.42 [▲]	61.35 ± 9.37 [□]	43.97 ± 7.04 [□]	30.29 ± 3.08 [■]
SOD(U/mg)	60.34 ± 8.24	35.98 ± 5.64 [▲]	45.68 ± 7.69 [□]	50.76 ± 8.05 [□]	56.50 ± 7.33 [■]

3 讨论

Her2 属跨膜受体型酪氨酸激酶,是 Her2/neu 原癌基因的表达产物,在肿瘤增殖、侵袭、转移过程中扮演重要角色。因此,Her2 一直作为乳腺癌靶向药物的研究重点,目前上市的靶向药物有曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等单抗药物^[11],小分子靶向药物拉帕替尼和阿法替尼,抗肿瘤效果理想,但随着用药时间和累积剂量的不断增加,该类药物治疗心脏毒副反应的概率也逐渐上升,目前阿法替尼已因心肌毒性过高而在临床上逐渐被减少

使用^[12]。Her2 蛋白不仅表达于肿瘤细胞,也表达于心肌组织和血管内皮上,Her2 相关信号通路具有稳定心肌纤维结构、降低氧化应激损伤、促进血管内皮修复的作用。Her2 靶向药物发挥抗肿瘤作用,同时也抑制 Her2 通路对细胞的保护作用,引起心脏血管损伤,妨碍血液供应,导致心肌缺氧,引起氧化应激,最终导致细胞凋亡^[13]。

本研究结果显示,心脏超声显像检测和血清学指标表明,乳癖消可促进大鼠心肌血管修复,改善血液循环,抑制心肌缺血坏死,进而保护心肌纤维结构,降低曲妥单抗所致心功能的衰退。凋亡相关蛋白的检测表明,乳癖消可通抑制线粒体凋亡途径保护心肌细胞。在线粒体凋亡途径中首要发挥调控作用的蛋白是 Bcl-2 和 Bax,两者在线粒体外膜上含量的比例是决定细胞凋亡的重要因素^[14]。Caspase 是一类与凋亡密切相关的蛋白水解酶家族,具有联级传递和执行凋亡反应的作用,其中 Caspase-9 是内源性凋亡途径(又称线粒体途径)的专属调控蛋白,受 Bcl-2 和 Bax 含量的比例调控;Caspase-3 是执行细胞凋亡的效应蛋白,其活性受 Caspase-9 的调控,经 Caspase-9 激活后的 Caspase-3 可促进核内 DNA 断裂降解,最终使细胞凋亡^[15]。本研究结果显示,乳癖消可通过上调 Bcl-2 和下调 Bax 的表达,提高 Bcl-2/Bax 的比例,从而抑制 Caspase-9 的活性,进而阻止 Caspase-3 执行细胞凋亡程序^[16]。SOD 的活性和 MDA 的含量是评价氧化应激的损伤指标。当心肌发生缺血损伤后,由于仍有血液经侧支血管供氧,导致胞内氧自由基堆积,引起细胞脂质结构的氧化破坏,导致原处于缺氧状态的细胞进一步受损^[17]。SOD 和 MDA 的检测结果表明,乳癖消能降低活性氧的含量,抑制细胞膜脂质氧化,进一步发挥保护细胞的作用。

乳癖消由鹿角、蒲公英、昆布、天花粉、鸡血藤、三七、赤芍、海藻、漏芦、木香、玄参、丹皮、夏枯草、连翘、红花 15 味中药材组方,其中鹿角、三七、玄参、红花、赤芍、木香等药材具有改善心肌供氧,治疗心力衰竭,降低再灌注损伤的作用。乳癖消中含有芍药苷、三七皂苷、人参皂苷、连翘苷、哈巴俄苷、木犀草素、槲皮素等苷类化合物,均有促进血管修复生长、改善线粒体能量代谢、促进自由基清除等药理活性,从而发挥心肌保护作用^[18]。本研究结果表明,乳癖消可有效降低曲妥单抗抑制 Her2 为受体通路所致心肌毒性,由此可推测其亦可降低其他 Her2 靶向药物的心脏毒副作用。因此,在 Her2 阳性的乳腺癌治疗过程中,当需要使用帕妥珠单抗、拉帕替尼或阿法替尼时,可考虑联用乳癖消制剂作为降低心肌毒性的辅助用药。

参考文献:

[1] AHMED S, SAMI A, XIANG J. HER2 - directed therapy: current treatment options for HER2 - positive breast cancer[J]. Breast

Cancer, 2015, 3(2): 101 - 16.

- [2] DUCHNOWSKA R, LOIBL S, JASSEM J. Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2 - positive breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 6(67): 71 - 77.
- [3] 胡竞竞, 宇晓蕾, 翟 钢. 曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌成本-效果分析及对用药依从性的影响[J]. 中国药业, 2016, 25(4): 35 - 37.
- [4] UPSHAW JN. Cardio - oncology: protecting the heart from curative breast cancer treatment[J]. Gland Surg, 2018, 7(4): 350 - 365.
- [5] KABEL AM, ELKHOELY AA. Targeting proinflammatory cytokines, oxidative stress, TGF - β_1 and STAT - 3 by rosuvastatin and ubiquinone to ameliorate trastuzumab cardiotoxicity[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 17 - 26.
- [6] ELZARRAD MK, MUKHOPADHYAY P, MOHAN N, et al. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e7943.
- [7] 周志杰. 乳癖消颗粒治疗乳腺增生 36 例[J]. 中国药业, 2013, 22(12): 132 - 133.
- [8] 曹旦华, 张 剑, 朱丹妮. HPLC 同时测定乳癖消颗粒中 7 种成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 74 - 76.
- [9] 钱 露, 郭 宁. 原癌基因 HER2 转录调控的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2005, 12(3): 67 - 70.
- [10] 申晓倩. 曲妥珠单抗诱导大鼠心功能降低及其机制的探讨[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [11] OCAÑA A, AMIR E, PANDIELLA A. Dual targeting of HER2 - positive breast cancer with trastuzumab emtansine and pertuzumab: understanding clinical trial results [J]. Oncotarget, 2018, 9(61): 31915 - 31919.
- [12] BABAR T, BLOMBERG C, HOFFNER E, et al. Anti - HER2 cancer therapy and cardiotoxicity[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(30): 4911 - 4919.
- [13] DIAS A, CLAUDINO W, SINHA R, et al. Human epidermal growth factor antagonists and cardiotoxicity - A short review of the problem and preventative measures[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 8(104): 42 - 51.
- [14] 尹智勇, 杨俊元, 祁 宏. Bcl-2 蛋白质家族调控细胞凋亡机制的研究进展[J]. 信阳师范学院学报(自然科学版), 2017, 30(2): 340 - 344.
- [15] 林荣富. 心肌细胞凋亡的调控[J]. 海峡药学, 2015, 27(6): 14 - 19.
- [16] 刘淑珍, 尤 鑫, 熊小栓, 等. 心肌再灌注对抑郁大鼠心肌细胞凋亡以及 bcl-2、bax 和 caspase-3 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(3): 453 - 458.
- [17] 沈继龙, 朱克军, 顾红军, 等. 大鼠心肌缺血再灌注损伤不同时相氧化应激相关指标的变化[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(3): 177 - 178.
- [18] 王 淳, 刘丽梅, 宋志前, 等. 心血管疾病常用中药注射液及相关中药有效组分研究概况[J]. 中草药, 2015, 46(15): 2315 - 2328.

(收稿日期: 2018 - 08 - 27)