

## 多柔比星致心脏毒性的可能信号途径

郭家彬, 盛治国, 彭双清\*

(军事医学科学院毒物药物研究所 国家北京药物安全评价研究中心, 北京 100850)

**摘要:** 多柔比星(Dox)为临床常用的广谱、高效抗肿瘤药物,用于恶性淋巴瘤、实体瘤等多种癌症的治疗。然而,心脏毒性严重限制其临床应用。Dox 诱发心脏毒性的作用机制十分复杂,其具体机制至今尚不清楚。Dox 可明显上调心脏组织中 ROS 及 TNF- $\alpha$  水平,引起心肌细胞内钙负载及线粒体细胞色素 C 释放,活化钙信号、p38 MAPK、PI3K/Akt 等多条信号途径。充分理解这些信号途径在 Dox 介导心脏毒性过程中的作用对于防治 Dox 心脏毒性具有重要的指导意义。本文就近年来 Dox 致心脏毒性的可能信号途径作简要综述。

**关键词:** 多柔比星; 心脏毒性; 信号途径; 细胞凋亡

**中图分类号:** R972

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1000-3002(2006)02-0157-04

多柔比星(doxorubicin, Dox)属蒽醌类抗生素,是临床最为常用的广谱、高效抗肿瘤药物之一。自 20 世纪 60 年代初开始广泛用于急/慢性白血病、恶性淋巴瘤、乳癌、肺癌、肉瘤等多种肿瘤疾病的治疗,至今仍然是临床一线抗癌药物。然而, Dox 具有明显的心脏毒副作用,严重限制其临床应用。Dox 用药早期可出现心律失常、窦性心动过速、心功能紊乱、心肌肥大等临床症状。长期用药容易引起剂量依赖的充血性心力衰竭,表现为各种心律不齐,心室功能明显受损,镜检可见心肌纤维肿胀,肌浆溶解,空泡形成。当 Dox 的累积剂量大于 600 mg·m<sup>-2</sup> 时病发率可高达 36%<sup>[1]</sup>。多年来, Dox 的心脏毒性一直是药物毒理学研究领域的热点课题,但至今其诱发心脏毒性的机制仍未完全阐明。Dox 可通过多种途径致心脏毒性,其具体作用机制十分复杂。本文就近年来 Dox 致心脏毒性的可能信号途径研究作简要综述。

### 1 活性氧自由基介导的多柔比星心肌细胞毒性

自由基损伤学说认为, Dox 心脏毒性主要是由 Dox 代谢过程中产生的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)引起,这一观点似乎已获得共识。Dox 与心肌细胞有特

殊的亲合力,容易在心脏中特异性蓄积。Dox 在体内代谢过程中,主要通过细胞色素 P450 酶及 NADPH 依赖的氧化还原循环反应途径及 Dox-离子复合物途径产生  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  等自由基,其中  $\text{H}_2\text{O}_2$  被认为是 Dox 介导心肌毒性的主要介质<sup>[2,3]</sup>。大量的体内、体外实验研究证实, Dox 给药处理后,心肌细胞内  $\text{H}_2\text{O}_2$  浓度显著提高。与机体其他组织器官(如肝、肾等)相比,心脏的抗氧化防御能力相对较弱<sup>[4]</sup>。因此,心脏对 ROS 损伤更为敏感。ROS 首先破坏心肌细胞膜,导致膜流动性和完整性的改变及心脏的脂质过氧化作用,同时损伤线粒体、肌浆网、溶酶体等亚细胞器,最终引起细胞死亡<sup>[4]</sup>。一方面, ROS 本身可作为第二信使参与细胞间/内的活动<sup>[5]</sup>,直接活化酪氨酸蛋白激酶(Ras)、促分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、磷脂酰肌醇等信号途径介导心肌细胞凋亡;另一方面,细胞内过多的 ROS(主要是  $\text{O}_2^+$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ )还可通过激活离子调节蛋白-1(ion regulatory protein-1, IRP-1)使其表达上调,引起胞内过多的离子蓄积,从而进一步活化铁传递蛋白受体(transferrin receptor, TfR)<sup>[6]</sup>,活化的 TfR 能迅速引起线粒体损伤,激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)家族蛋白而引发细胞凋亡<sup>[7]</sup>。ROS 既可通过 p53 依赖性的途径介导细胞凋亡,也可通过 p53 非依赖性的途径介导细胞凋亡。Wang 等<sup>[8]</sup>研究发现, p53 抑制剂 pifithrin- $\alpha$  几乎能完全抑制 Dox 引起的 p53 活化,而心肌细胞凋亡状况却并没有明显减轻,提示 ROS 可能主要是通过 p53 非依赖性途径介导 Dox 诱发的心肌细胞凋亡。

### 2 心肌细胞胞内钙离子水平与多柔比星心脏毒性

心肌细胞胞内钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )浓度变化可作为心脏对外源性化合物侵袭的敏感信号。外源性化合物刺激引起心肌细胞应激可致胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度明显升高,引起钙稳态紊乱,最终导致细胞的坏死或凋亡。正常情况下,胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度显著低于胞外  $\text{Ca}^{2+}$  浓度(约  $1/10^4$ ),胞内  $\text{Ca}^{2+}$  主要储存于线粒体和肌浆网。Dox 能破坏心肌细胞膜结构的完整性,影响膜的渗透性,诱发胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流;同时 Dox 还能刺激线粒体和肌浆网将  $\text{Ca}^{2+}$  释放至胞浆,加重  $\text{Ca}^{2+}$  负载<sup>[2]</sup>。胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度持续升高后,  $\text{Ca}^{2+}$  作为第二信使迅速激活多条  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的细胞损伤途径。而且, Ras、MAPKs、蛋白激酶 C(PKC)等信号途径与胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加有着密切关系。值得注意的是,有研究认为 Dox 心脏毒性与心肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  耗竭有关,而非胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加<sup>[9,10]</sup>。胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的减少最终引起充血性心力衰竭,胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的增加则是心力衰竭的后续效应<sup>[9]</sup>。心肌细胞胞内  $\text{Ca}^{2+}$  负载究竟是 Dox 心脏毒性的诱因还是心力衰竭的结

收稿日期: 2005-05-16 接受日期: 2005-10-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30572281)

作者简介: 郭家彬(1982-),男,硕士研究生,研究方向为药物安全性评价; 彭双清(1962-),男,博士,研究员,博士生导师,主要研究方向为药物安全性评价。

\* 联系作者 E-mail: Pengsq@hotmail.com Tel: (010) 66931631 Fax: (010) 68159974

果是这两种观点争论的焦点,但目前更多的研究偏向于接受  $\text{Ca}^{2+}$  负载是 Dox 诱发心脏毒性的主要原因。Jaenke 等<sup>[11]</sup> 报道,心肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度改变与心肌形态学变化有良好的相关性,且  $\text{Ca}^{2+}$  浓度变化先于心肌的形态学改变,提示胞内  $\text{Ca}^{2+}$  负载可能是 Dox 致心脏毒性的主要诱因。但类似报道并不多见,胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度变化与心肌病的发生在时间上的先后关系还有待进一步确认。

### 3 线粒体途径与心肌细胞死亡

心肌细胞线粒体损伤是 Dox 心脏毒性发生的早期重要标志。Green 等<sup>[12]</sup> 研究发现,较低剂量的 Dox 便能迅速引起线粒体膜电位的减弱,给药 6 h 后心肌细胞发生凋亡,提示线粒体功能紊乱是心肌细胞凋亡的早期预兆。Dox 对线粒体的损伤可表现为:线粒体渗透性改变 (mitochondrial permeability transition, MPT)、线粒体自稳平衡破坏、线粒体肿大、功能紊乱。线粒体过度膨大最终引起线粒体膜破裂,细胞色素 C 等内容物释放至胞浆<sup>[13,14]</sup>。Wang 等<sup>[15]</sup> 利用免疫印迹法研究发现,心肌细胞经 Dox 处理后,线粒体细胞色素 C 浓度显著降低而胞浆中细胞色素 C 浓度显著升高,提示细胞色素 C 由线粒体释放至胞浆。细胞色素 C 释放至胞浆是心肌细胞凋亡的重要开始。细胞色素 C 能聚集凋亡激活蛋白酶因子-1 (氧化应激状态下线粒体释放的另一因子)、凋亡激活蛋白酶原-9 (procaspase-9)、脱氧三磷酸腺苷 (dATP),迅速活化 caspase-3,从而激活心肌细胞凋亡。金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 是一种富含半胱氨酸的相对低分子量金属连接蛋白,能有效地清除自由基。近年来 Wang 等<sup>[16]</sup> 应用心脏 MT 特异性过表达的转基因动物模型研究发现,MT 能显著抑制 Dox 引起的线粒体细胞色素 C 的释放及 caspase-3 的活化,明显减轻 Dox 所致的心肌细胞凋亡。在 Dox 给药前给予 Ac-DEVD-cmk (一种 caspase-3 特异性抑制剂) 预处理新生小鼠心肌细胞, caspase-3 活性得到显著的抑制,凋亡细胞数量明显减少<sup>[16]</sup>。这些研究结果提示线粒体细胞色素 C 释放活化的 caspase-3 途径是 Dox 致心脏毒性的主要机制之一。然而,单纯地抑制 caspase-3 活性,阻断其介导的细胞凋亡途径并不能最终减少细胞的死亡。线粒体细胞色素 C 的释放不仅能激活细胞凋亡,还能引发细胞的坏死。线粒体细胞色素 C 释放导致线粒体细胞器内细胞色素 C 减少,电子转移受阻,引起 ATP 生成减少而导致 ATP 耗竭,最终引起细胞坏死。此外,在线粒体释放的内容物中可能存在某些尚不为人知的凋亡激活蛋白酶原。这些蛋白酶原可作为凋亡诱导因子 (apoptosis-induced factors, AIF), AIF 从线粒体释放后直接转运至细胞核,导致 DNA 片段化<sup>[17]</sup>。Dox 诱导的心肌线粒体损伤是否也引起 AIF 的释放亟待证实。因此,只有综合分析线粒体释放的内容物在介导心肌细胞坏死及凋亡中的作用,才能更全面地认识线粒体释放的内容物与 Dox 心脏毒性的关系。

### 4 p38 MAPK 介导的心肌细胞凋亡

MAPKs 是一组调控细胞生长、凋亡等生命活动的丝/苏

氨酸蛋白激酶。p38 MAPK 是 MAPKs 超家族中的亚家族,在心肌细胞凋亡研究中最广泛,它包括 p38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$ , p38 $\delta$  4 种亚型。p38 MAPK 对外源性化合物的氧化应激具有很高的敏感性,其活化与氧化应激状态下 ROS 浓度蓄积有关<sup>[18]</sup>。已有研究表明, p38 MAPK 与心肌细胞凋亡的开始有密切关系,其活化可能在心肌细胞凋亡过程发挥着关键作用<sup>[19,20]</sup>。Dox 能迅速活化 p38 MAPK,诱导心肌细胞凋亡。在 Dox 所致的心功能衰竭疾病模型中,可见 p38 MAPK 的表达明显上调<sup>[21]</sup>。Dox 处理后约 20 min, p38 MAPK 便已活化。此后 10 min (即 Dox 给药处理后约 30 min) 心肌细胞凋亡开始<sup>[22]</sup>。p38 MAPK 的活化先于细胞凋亡,提示 p38 MAPK 的活化可能是细胞凋亡的重要开始。Kang 等<sup>[22]</sup> 研究表明, MT 可明显抑制 Dox 所致的心肌细胞凋亡及 p38 MAPK 的活化,这种效应在体内及体外实验均得到证实。尽管 MT 仅部分地抑制心肌细胞凋亡 (抑制率 50%), 但 p38 MAPK 的活化几乎完全被阻断。p38 MAPK 抑制剂 SB203580 对 p38 $\alpha$  和 p38 $\beta$  有特异性抑制作用,对 p38 $\gamma$  和 p38 $\delta$  没有抑制作用。SB203580 能显著抑制 Dox 诱导的心肌细胞凋亡,提示 p38 $\alpha$  和 p38 $\beta$  在此过程中可能发挥着重要作用。Wang 等<sup>[19]</sup> 报道, p38 $\alpha$  能特异性地参与新生大鼠心肌细胞的凋亡, p38 $\beta$  主要的作用表现为介导心肌细胞肥大。在 Dox 诱导的心肌细胞凋亡过程中, p38 MAPK 各种亚型具体发挥何种作用还有待于进一步研究确定。

### 5 PI3K/Akt 信号途径

磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 同属丝/苏氨酸蛋白激酶,具有多种调节功能。Akt 对心肌细胞的生长、摄取葡萄糖、死亡等生命活动具有重要的调控作用。氧化应激状态下, Akt 对心肌细胞具有重要的保护作用<sup>[23]</sup>。Akt 能通过抑制 Bad 等促凋亡分子 (pro-apoptotic molecules) 活性,同时激活 FLIP (Fas 配体抑制蛋白) 和 IKK $\alpha$  等促生存分子 (pro-survival molecules) 活性,发挥抗细胞凋亡作用。Dox 能显著抑制心肌细胞中的 Akt 信号转导,这一效应与其心脏毒性有着密切联系。应用 Ang-1、糖蛋白 130 及 IGF-1 等激活 Akt 信号通路可显著降低 Dox 所致的心肌细胞凋亡<sup>[24-27]</sup>。研究表明,在非心肌细胞中, IGF-1 可通过活化多条信号途径以拮抗 Dox 的细胞毒作用;而在心肌细胞中, IGF-1 则仅能通过活化 Akt 信号途径以降低 Dox 的心肌细胞毒性<sup>[26]</sup>。由此推断, Akt 信号途径可能在 Dox 介导心脏毒性过程中具有某种特异性作用。Dox 可明显上调 Fas 及 Fas 配体的表达,其心脏毒性与 Fas 死亡受体介导的细胞凋亡有密切关系。抑制 Akt 信号途径可通过 caspase 及 Jun 激酶依赖性机制诱导 Fas 配体表达,促进 Fas 配体介导的细胞凋亡。反之,活化 Akt 信号途径则能促进 FLIP 的表达,同时抑制 Dox 诱导的 p53 上调<sup>[24,28]</sup>。此外, Akt 可通过蛋白磷酸化调控 caspase-9 活性,进一步调节 caspase-3 介导的细胞凋亡<sup>[29]</sup>。Negoro 等<sup>[25]</sup> 报道 Akt 能明显抑制 Dox 诱导的 caspase-9 及 caspase-3 的活化,提高心肌细胞的存活率,提示 Akt 信号与 Dox 诱发的 caspase 的活化有着密切关系。

## 6 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 在多柔比星诱发心脏毒性过程中的作用

心肌细胞是肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的来源,同时也是 TNF- $\alpha$  作用的靶点。体内、体外实验研究表明,TNF- $\alpha$  在心肌细胞的死亡过程中具有重要作用<sup>[30]</sup>。在 Dox 所致的心功能衰竭疾病中,TNF- $\alpha$  表达水平明显升高,其最显著的作用是诱导心肌细胞的凋亡<sup>[31,32]</sup>。TNF- $\alpha$  可通过 TNF 受体(TNFR-1, TNFR-2)介导心肌细胞的凋亡。TNF 受体的活化可进一步激活 caspase-8,继而切断 BID(一段包含凋亡激活蛋白酶原 Bcl-2 家族成员的结构域)。断裂的 BID 片段由胞浆进入线粒体,引起线粒体聚集至细胞核周围并释放细胞色素 C,线粒体膜电位丧失,细胞核乃至整个细胞皱缩,最终导致细胞凋亡。活化的 caspase-8 还可直接活化 caspase-3 介导心肌细胞凋亡<sup>[33]</sup>。在 Dox 所致的心肌细胞凋亡过程中,TNF- $\alpha$  是通过哪条具体途径发挥作用还有待于进一步的深入研究。Dox 给药前应用大蒜匀浆<sup>[34]</sup>、TNF- $\alpha$  特异性抑制剂 Rolp<sup>[35]</sup> 预处理动物,可明显抑制 TNF- $\alpha$  的过表达,Dox 心脏毒性显著降低,而且 Rolp 对心肌的保护作用优于自由基清除剂 Taur。大蒜匀浆及 Rolp 对心肌的保护作用提示 TNF- $\alpha$  在 Dox 诱发心脏毒性过程中具有重要作用,下调 TNF- $\alpha$  的表达将有可能发展为临床防治 Dox 心脏毒性的新举措。

## 7 结语

Dox 是一种典型的心脏毒物,可启动细胞内多种信号应答反应,其心脏毒性是多条信号途径介导的综合结果,具体机制十分复杂。各条信号途径之间存在着相互“对话”(cross talk)而互相干扰、互相影响。起初这些信号应答可能是细胞自身的保护性反应,然而,随着 Dox 在心脏中蓄积浓度的增加,这些信号反应可能很快转变为损伤作用。毒性损伤是信号反应的保护性作用与损伤作用的综合表现。充分理解这些信号途径在介导 Dox 心脏毒性中的作用将对临床开发防治 Dox 心脏毒性药物具有重要的指导意义。目前临床上还没有理想的抗 Dox 心脏毒性药物,此类药物的研发仍然备受关注,具有重要的理论意义与实际应用价值。能否选择合适的药物抑制或阻断介导 Dox 心脏毒性的某条关键信号途径甚至几条信号途径,为心肌细胞提供持久而有效的保护作用,此类药物的研发将有可能为临床防治 Dox 心脏毒性提供新的导向和最优化的治疗方案。

## 8 参考文献:

- [1] Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 1998, **339**(13):900-905.
- [2] De Beer EL, Bottone AE, Voest EE. Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment; a review[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, **415**(1):1-11.
- [3] Kalyanaraman B, Joseph J, Kalivendi S, Wang S, Konorev E, Kotamraju S. Doxorubicin-induced apoptosis: implications in cardiotoxicity[J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, **234-235**(1-2):119-124.
- [4] Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity[J]. *Pharmacol Ther*, 1990, **47**(2):219-231.
- [5] Fang YZ, Zheng RL. Function of reactive oxygen species in signal transduction[A]. In: Qiu R, Zheng RL. *Theoretical Application of Free Radical Biology*(自由基生物学的理论与应用)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002. 366-382.
- [6] Kotamraju S, Chitambar CR, Kalivendi SV, Joseph J, Kalyanaraman B. Transferrin receptor-dependent iron uptake is responsible for doxorubicin-mediated apoptosis in endothelial cells: role of oxidant-induced iron signaling in apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2002, **277**(19):17179-17187.
- [7] Kotamraju S, Kalivendi SV, Konorev E, Chitambar CR, Joseph J, Kalyanaraman B. Oxidant-induced iron signaling in doxorubicin-mediated apoptosis[J]. *Methods Enzymol*, 2004, **378**:362-382.
- [8] Wang S, Konorev EA, Kotamraju S, Joseph J, Kwok TT. Doxorubicin induces apoptosis in normal and tumor cells via distinctly different mechanisms[J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**(24):25535-25543.
- [9] Jensen RA. Doxorubicin cardiotoxicity: contractile changes after long-term treatment in the rat[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986, **236**(1):197-203.
- [10] Rabkin SW, Otten M, Polimeni PI. Increased mortality with cardiotoxic doses of adriamycin after verapamil pretreatment despite prevention of myocardial calcium accumulation[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1983, **61**(9):1050-1056.
- [11] Jaenke RS. Delayed and progressive myocardial lesions after adriamycin administration in the rabbit[J]. *Cancer Res*, 1976, **36**(8):2958-2966.
- [12] Green PS, Leeuwenburgh C. Mitochondrial dysfunction is an early indicator of doxorubicin-induced apoptosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, **1588**(1):94-101.
- [13] Kotamraju S, Konorev EA, Joseph J, Kalyanaraman B. Doxorubicin-induced apoptosis in endothelial cells and cardiomyocytes is ameliorated by nitron spin traps and ebselen. Role of reactive oxygen and nitrogen species[J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**(43):33585-33592.
- [14] Childs AC, Phaneuf SL, Dirks AJ, Phillips T, Leeuwenburgh C. Doxorubicin treatment *in vivo* causes cytochrome C release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2: Bax ratio[J]. *Cancer Res*, 2002, **62**(16):4592-4598.
- [15] Wang GW, Zhou ZX, Kang YJ. Effect of metallothionein on doxorubicin-induced apoptosis in cardiomyocytes: role of cytochrome C-activated caspase-3[J]. *Toxicologist*, 2000, **54**(Abstract Issue):114.
- [16] Wang GW, Klein JB, Kang YJ. Metallothionein inhibits doxorubicin-induced mitochondrial cytochrome C release and caspase-3 activation in cardiomyocytes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **298**(2):461-468.
- [17] Kang YJ. Molecular and cellular mechanisms of cardiotoxicity[J]. *Environ Health Perspect*, 2001, **109**(Suppl 1):27-34.
- [18] Chen QM, Tu VC, Purdon S, Wood J, Dilley T. Molecular

- mechanisms of cardiac hypertrophy induced by toxicants[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2001, **1**(4):267–283.
- [19] Wang Y, Huang S, Sah VP, Ross J Jr, Brown JH, Han J, *et al*. Cardiac muscle cell hypertrophy and apoptosis induced by distinct members of the p38 mitogen-activated protein kinase family[J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**(4):2161–2168.
- [20] Yin T, Sandhu G, Wolfgang CD, Burrier A, Webb RL, Rigel DF, *et al*. Tissue-specific pattern of stress kinase activation in ischemic/reperfused heart and kidney[J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**(32):19943–19950.
- [21] Kumar D, Lou H, Singal PK. Oxidative stress and apoptosis in heart dysfunction[J]. *Herz*, 2002, **27**(7):662–668.
- [22] Kang YJ, Zhou ZX, Wang GW, Burid A, Klein JB. Suppression by metallothionein of doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through inhibition of p38 mitogen-activated protein kinases[J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**(18):13690–13698.
- [23] Aikawa R, Nawano M, Gu Y, Katagiri H, Asano T, Zhu W, *et al*. Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt[J]. *Circulation*, 2000, **102**(23):2873–2879.
- [24] Yin D, Li C, Kao RL, Ha T, Krishnaswamy G, Fitzgerald M, *et al*. Angiopoietin-1 inhibits doxorubicin-induced human umbilical vein endothelial cell death by modulating fas expression and via the PI3K/Akt pathway[J]. *Endothelium*, 2004, **11**(5–6):247–252.
- [25] Negoro S, Oh H, Tone E, Kunisada K, Fujio Y, Walsh K, *et al*. Glycoprotein 130 regulates cardiac myocyte survival in doxorubicin-induced apoptosis through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt phosphorylation and Bel-xL/caspase-3 interaction[J]. *Circulation*, 2001, **103**(4):555–561.
- [26] Chae HJ, Kim HR, Bae J, Chae SU, Ha KC, Chae SW. Signal transduction of the protective effect of insulin like growth factor-1 on adriamycin-induced apoptosis in cardiac muscle cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2004, **27**(3):324–333.
- [27] Taniyama Y, Walsh K. Elevated myocardial Akt signaling ameliorates doxorubicin-induced congestive heart failure and promotes heart growth[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, **34**(10):1241–1247.
- [28] Fujio Y, Nguyen T, Wencker D, Kitsis RN, Walsh K. Akt promotes survival of cardiomyocytes *in vitro* and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart[J]. *Circulation*, 2000, **101**(6):660–667.
- [29] del Peso L, Gonzalez-Garcia M, Page C, Herrera R, Nunez G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt[J]. *Science*, 1997, **278**(5338):687–689.
- [30] Ferrari R. The role of TNF in cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Res*, 1999, **40**(2):97–105.
- [31] Rossi F, Filippelli W, Russo S, Filippelli A, Berrino L. Cardiotoxicity of doxorubicin: effects of drugs inhibiting the release of vasoactive substances[J]. *Pharmacol Toxicol*, 1994, **75**(2):99–107.
- [32] Kubota T, Miyagishima M, Alvarez M. Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and end-stage congestive heart failure [J]. *Heart Lung Transplant*, 2000, **19**(9):819–824.
- [33] Li H, Zhu H, Xu CJ, Yuan J. Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis [J]. *Cell*, 1998, **94**(4):491–501.
- [34] Mukherjee S, Banerjee SK, Maulik M, Dinda AK, Talwar KK, Maulik SK. Protection against acute adriamycin-induced cardiotoxicity by garlic: role of endogenous antioxidants and inhibition of TNF- $\alpha$  expression[J]. *BMC Pharmacol*, 2003, **20**:3(1):1–16.
- [35] Mohamed HE, Asker ME, Ali SI, el-Fattah TM. Protection against doxorubicin cardiomyopathy in rats: role of phosphodiesterase inhibitors type 4[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, **56**(6):757–768.

## Signal pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity

GUO Jia-Bin, SHENG Zhi-Guo, PENG Shuang-Qing\*

(Institute of Pharmacology and Toxicology, National Beijing Center for Drug Safety Evaluation and Research, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**Abstract:** Doxorubicin (Dox) is a broad spectrum and powerful anticancer drug while its use is severely restricted by its cardiotoxicity. Dox can upregulate the expression of reactive oxygen species(ROS) and TNF- $\alpha$  *in vitro* and *in vivo*, as well as elevate intracellular calcium level. Several signal pathways including ROS and calcium signaling, cytochrome C, p38 MAPK, PI3K/Akt are involved in the development of doxorubicin-induced cardiotoxicity, which may play a critical role though the precise biochemical mechanism still remains unclear. In this review, we will discuss the po-

tential signal events in doxorubicin-induced cardiotoxicity. We hope it may be of great value in new drug discovery for preventing and curing doxorubicin-induced cardiotoxicity.

**Key words:** doxorubicin; cardiotoxicity; signal pathways; apoptosis

**Foundation item:** The project supported by National Natural Science Foundation of China(30572281)

\* Corresponding author.

(本文编辑 乔虹)