

· 基础研究 ·

利多卡因通过激活 AMPK/SOCS3 信号通路改善阿霉素引起的急性心肌损伤

陈建溯¹, 宋雅君¹, 吴胜兰¹, 周超一¹, 金 莱², 刘文涛², 李庆国^{1*}¹南京医科大学第二附属医院心血管外科, 江苏 南京 210009; ²南京医科大学药理学系, 江苏省神经变性重点实验室, 江苏 南京 211166

[摘要] 目的: 研究利多卡因(lidocaine, Lido)对阿霉素(doxorubicin, Dox)引起小鼠心脏损伤的治疗效果及作用机制。方法: 32只SPF小鼠随机分为Saline组、Dox组、Dox+Lido组、Lido组4组($n=8$), 观察并检测各组小鼠体重、生存率、多普勒血流成像、心电图、心脏超声, 以及血浆肌酸激酶同工酶(creatin kinase-MB, CK-MB)、肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI), 心肌组织中组织因子(tissue factor, TF)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloprotein 9, MMP-9)、磷酸化磷酸腺苷活化蛋白激酶(phosphorylated adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, p-AMPK)、缝隙连接蛋白(connexin43, Cx43)、细胞因子信号转导抑制因子3(recombinant suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3)的含量。结果: 与Saline组比较, Dox组小鼠体重、生存率明显降低, 心率降低、QRS波时限及QT间期延长, 血浆CK-MB、cTnI值明显上升, 心脏挛缩, 心腔变小, TF、MMP-9升高, 心脏组织中p-AMPK、SOCS3、Cx43表达减低; 与Dox组相比, Dox+Lido组小鼠体重、生存率增加, 心率上升, QRS波时限及QT间期正常, 血浆CK-MB、cTnI值处于正常区间, 心脏大小未见明显改变, TF、MMP-9降低, 心脏组织中p-AMPK、SOCS3、Cx43表达增加。结论: 利多卡因能通过激活p-AMPK/SOCS3/Cx43信号通路和抑制TF/MMP-9高表达改善阿霉素诱导的急性心肌损伤。

[关键词] 阿霉素; 心肌损伤; 利多卡因; AMPK; CX43; SOCS3**[中图分类号]** R541**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)08-1068-08

doi: 10.7655/NYDXBNS20230805

Lidocaine improves acute myocardial injury induced by Doxorubicin through activating AMPK/SOCS3 signaling pathway

CHEN Jiansu¹, SONG Yajun¹, WU Shenglan¹, ZHOU Chaoyi¹, JIN Lai², LIU Wentao², LI Qingguo^{1*}¹Department of Cardiovascular Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009; ²Jiangsu Provincial Key Laboratory of Neurodegeneration, Department of Pharmacology, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** To study the therapeutic effect and mechanism of Lidocaine (Lido) on cardiac damage (Doxorubicin) in mice. **Methods:** Thirty-two SPF mice were randomly divided into four groups ($n=8$): saline group, Dox group, Dox+Lido group, and Lido group. The observation and detection of body weight, survival rate, Doppler flow imaging, ECG, cardiac ultrasound, plasma creatine kinase isoenzyme (CreatineKinase-MB, CK-MB), Troponin I (Cardiac troponin I, cTnI), tissue factor (TF) in the myocardial tissue, matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), phosphorylated adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase (p-AMPK), gap junction protein (connexin43, Cx43), inhibitor of cytokine signaling 3 (recombinant suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3) content. **Results:** Compared with the saline group, the mice in the Dox group showed the decreased body weight and survival rate, reduced heart rate, limited QRS wave time, prolonged QT interval, cardiac contracture, small cardiac cavity, and increased expression of plasma CK-MB and cTnI but decreased expression of p-AMPK, SOCS3 and Cx43. Compared with the Dox group, mouse weight, survival rate and heart rate were increased in the Dox + Lido group. Moreover, the QRS wave time and the QT interval as well as the plasma expression of CK-MB and cTnI were normal in the Dox + Lido group mice. Also, no significant changes in cardiac size were observed. The

[基金项目] 国家自然科学基金(82170503); 江苏省重点研发计划(社会发展)项目(BE2021749)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: liqq@njmu.edu.cn

expression of TF and MMP-9 decreased, but p-AMPK, SOCS3 and Cx43 levels increased in the heart tissues of the Dox+Lido treated mice. **Conclusion:** Lidocaine can alleviate acute doxorubicin-induced cardiac injury through activation of the p-AMPK/SOCS 3/Cx43 signaling pathway and inhibiting the high TF/MMP-9 expression.

[Key words] doxorubicin; myocardial injury; lidocaine; AMPK; Cx43; SOCS3

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(08): 1068-1075]

阿霉素(doxorubicin, Dox)是一种有效的化疗药物,临床广泛用于肿瘤(例如卵巢癌、乳腺癌和胃肠道癌)的治疗,但阿霉素引起的心脏毒性极大地限制了其在临床治疗中的应用^[1-2]。最严重的阿霉素相关的心脏毒性是心肌病,其可导致充血性心力衰竭。通常认为阿霉素诱导的心脏毒性与氧化应激有关^[3],但最近有研究表明氧化应激可能并不是其核心机制^[4],因此,阿霉素诱导的心脏毒性的确切机制值得我们进一步探究。

阿霉素可导致心律失常,包括心脏起搏异常和传导异常,主要表现为心率减慢、QRS波时限延长、QT间期延长等^[5]。心脏中缝隙连接蛋白43(connexin43, Cx43)是心室间隙连接的主要成分,在相邻心肌细胞之间的电和代谢耦合中起着至关重要的作用。Cx43的数量和分布的改变可导致心脏电生理传导改变、不协调收缩和整体心功能下降。大量文章指出,化疗可以降低Cx43表达,并且诱发Cx43的磷酸化及间隙连接结构破坏^[6]。

磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)参与多种分解代谢和合成代谢信号通路,是一种氧化还原传感器和调节剂^[7]。AMPK的激活是通过磷酸化实现的,即将一个磷酸基团添加到AMPK的蛋白质结构上。最近的研究表明,缺氧通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导激活钙离子通道的开放进而激活AMPK,激活的AMPK能恢复心肌细胞的ATP供应,说明AMPK对缺血性损伤下的心肌细胞具有保护作用,但具体机制尚未阐明^[8]。细胞因子信号转导抑制因子3(recombinant suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3)作为一种炎症抑制因子,又称为炎症刹车在心脏中的保护作用已有报道,适当地激活AMPK可以上升SOCS3诱发炎症耐受^[9],但在化疗性心脏病中AMPK的激活与SOCS3的关系尚待进一步探究。

利多卡因(lidocaine, Lido)是一种广泛使用的短效局麻药和抗快速型心律失常药物。既往研究表

明,低剂量静脉注射利多卡因对于心脏缺血再灌注损伤具有保护作用^[10]。本次研究通过观察利多卡因对于Dox引起的心脏毒性和心律失常的保护,探究其是否通过激活AMPK、上调SOCS3/Cx43通路从而改善Dox引起的心肌损伤。

另一方面,有研究表明,组织因子(tissue factor, TF)在心血管疾病进程中发挥重要作用,是治疗心血管疾病的重要靶标^[11]。我们前期研究结果表明,在化疗导致的神经病理性疼痛中,TF信号通路介导的基质金属蛋白酶9(matrix metalloprotein 9, MMP-9)活性增强是化疗痛的重要病理机制^[12-13],但在化疗性心脏病中尚未有研究。因此,利多卡因能否通过激活AMPK抑制TF/MMP-9信号通路发挥心脏保护作用是本研究的另一重要目标。

1 材料和方法

1.1 材料

体重23~25g,6周龄,雄性,SPF级C57BL/6小鼠[南京医科大学动物实验中心(实验动物符合3R原则,经实验动物伦理委员会批准,伦理编号:IA-CUC-2203011)]。小鼠可以自由获取食物和水,环境温度22~25℃,相对湿度50%~60%,每笼5只,下有柔软的垫层。实验中小鼠饲养及取材均符合相关规定。

盐酸利多卡因注射液(上海朝晖药业有限公司),盐酸多柔比星(Dox,深圳万乐药业有限公司),TF、MMP-9、p-AMPK抗体(Abcam公司,英国),Cx43抗体(CST公司,美国),Western一抗稀释液、Western二抗稀释液(上海碧云天生物技术有限公司),小动物心电图机(成都泰盟软件有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 模型建立

32只小鼠随机分为4组,每组8只,分别为Saline组(单次腹腔注射生理盐水1 mL/100 g)、Dox组(单次腹腔注射Dox 20 mg/kg建立模型)、Dox+Lido组(尾静脉注射Lido 5 mg/kg,间隔30 min后腹腔注

射 Dox 20 mg/kg, 然后每 24 h 尾静脉注射 1 次 Lido, 连续 7 d)、Lido 组(尾静脉注射 Lido 5 mg/kg, 每 24 h 尾静脉注射 1 次, 连续 7 d)。每天称量小鼠体重及观察死亡率并记录。

1.2.2 心电图检测

各组小鼠于注射前 1 h 和注射后 7 d 用气麻机麻醉小鼠(麻药为异氟烷, 浓度 3%)后进行心电图检测。将电极置于右前肢、右后肢和左后肢的皮肤下, 使用小动物心电图机器记录结果, 待小鼠心率及波形稳定后开始记录 II 导联心电图, 每次记录的持续时间至少为 2 min。

1.2.3 超声心动图检测

注射 7 d 后进行心脏超声检测, 检测前给小鼠备皮, 采用异氟烷麻醉小鼠, 将小鼠置于检测台上。四肢以及胸前涂抹导电凝胶, 同时检测小鼠心律, 呼吸以及心脏超声。对小鼠左心室各项指标(射血分数, 缩短分数, 舒张和收缩末期内径和容积)进行测量分析。

1.2.4 心肌细胞损伤程度评估

注射后 7 d 提取各组小鼠血液样本, 制备成血浆并保存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境中。于南京医科大学动物实验中心使用全自动生化仪检测血浆中的肌酸磷酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)及肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)值并记录结果。

1.2.5 HE 染色

注射 7 d 取材灌注取小鼠的心脏, 4%多聚甲醛固定后, 进行石蜡包埋, 纵切心脏。脱蜡, 苏木素染色, 洗涤; 伊红染色, 脱水, 晾干, 封片。显微镜镜检, 图像采集分析。

1.2.6 Western blot 法

注射后 7 d 提取各组小鼠心脏样本在放射免疫沉淀分析(radio immunoprecipitation assay, RIPA)裂解缓冲液中进行裂解, 测定心肌组织中蛋白的表达, 蛋白质浓度由 BCA 蛋白质测定法测定。装载蛋白质并通过聚丙烯酰胺凝胶电泳(polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)分离后在电泳转移到聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF)上。膜在室温下用 5% 牛血清白蛋白封闭 2 h, 在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下一抗孵育过夜, 洗涤 3 次每次 10 min, 使用的主要抗体包括 TF(1:1 000)、MMP-9(1:1 000)、p-AMPK(1:1 000)、Cx43(1:1 000)、 β -actin(1:1 000); 然后用辣根过氧化物酶联的二抗孵育。洗膜 3 次, 加增强型化学发光试剂(enhanced chemiluminescence, ECL)显色, 并进行图像采集。用 Image J 软件进行

灰度分析并统计。

1.2.7 激光多普勒考察小鼠足底微循环

在对小鼠进行足底血流检测当天, 将小鼠置于小动物麻醉机的诱导箱中, 调至合适的异氟烷气体浓度对小鼠进行麻醉, 麻醉后将小鼠放置于 moor-FLPI2 多普勒散斑血流仪的镜头下, 同时将小鼠口鼻置于维持麻醉导管处, 将小鼠足底放在镜头中央, 进行连续 10 s 的血流检测, 中途小鼠不能移动, 拍摄结束后, 对小鼠足底血流值进行分析、统计。

1.3 统计学方法

应用 GraphPad Prism9 软件处理数据。两组数值采用 Student's *t* 检验分析比较, 四组数值采用单向方差分析中的 Bonferroni 多重比较检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 利多卡因对急性心肌损伤小鼠具有保护作用

单次腹腔注射 Dox 20 mg/kg 建立急性心肌损伤模型, 观察组间小鼠状态发现, Saline 组与 Lido 组小鼠皮毛柔顺, 活动正常, 饮食与大、小便均正常; Dox 组与 Dox+Lido 组小鼠第 3 天开始出现活动减少, 皮毛干枯, 纳差, 其中 Dox 组出现炸毛, Dox+Lido 组第 5 天开始逐渐恢复, 而 Dox 组持续状态不佳, 甚至出现死亡。

注射 Dox 后第 7 天取材, 比较心脏大小, Dox 组小鼠心脏明显挛缩, Dox+Lido 组较 Dox 组明显改善(图 1A、B), 说明利多卡因对小鼠心脏具有保护作用。组间死亡率结果显示, Dox 组小鼠在给予 Dox 注射后第 5 天死亡率即达到了 60%, 利多卡因治疗组显著增加小鼠存活率(图 1C)。并且 4 组小鼠体重变化差异也较为明显, 第 7 天时 Dox 小鼠体重较前下降了 40%, Dox+Lido 组较 Dox 组小鼠体重下降较慢(图 1D), 对心脏进行 HE 染色, 发现利多卡因能显著改善阿霉素引起的心肌细胞损伤(图 1E), 以上结果从一定程度反映了利多卡因对 Dox 导致的心脏毒性抵抗作用。

2.2 利多卡因显著缓解 Dox 诱导的心电活动异常及心肌坏死

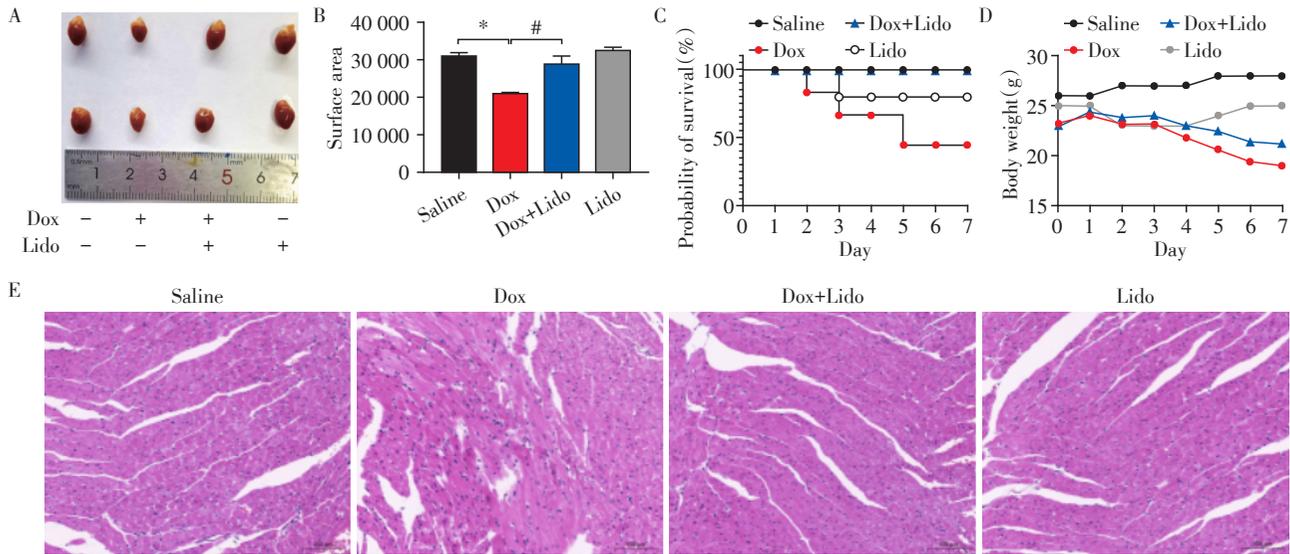
为了进一步评价利多卡因的心脏保护作用, 对不同组间小鼠心电图情况进行考察, 实验结果发现, Dox 组小鼠的心率出现明显的降低, 并且 QRS 波时程增加, QT 间期延长, 利多卡因治疗组可明显改善以上情况(图 2A~D)。进一步检测了小鼠血清的心肌损伤标志物 CK-MB, cTnI, 实验结果表明, Dox

引起小鼠血清中 CK-MB, cTnI 含量显著升高, 给予利多卡因治疗, 小鼠血清中 CK-MB, cTnI 含量明显降低(图 2E、F)。说明利多卡因能改善 Dox 引起的小鼠心率降低, QRS 波时程增加, QT 间期延长, 降低小鼠血清中 CK-MB, cTnI 含量逆转小鼠心脏损伤,

发挥心脏保护作用。

2.3 利多卡因显著缓解阿霉素心脏毒性引起的心功能不全

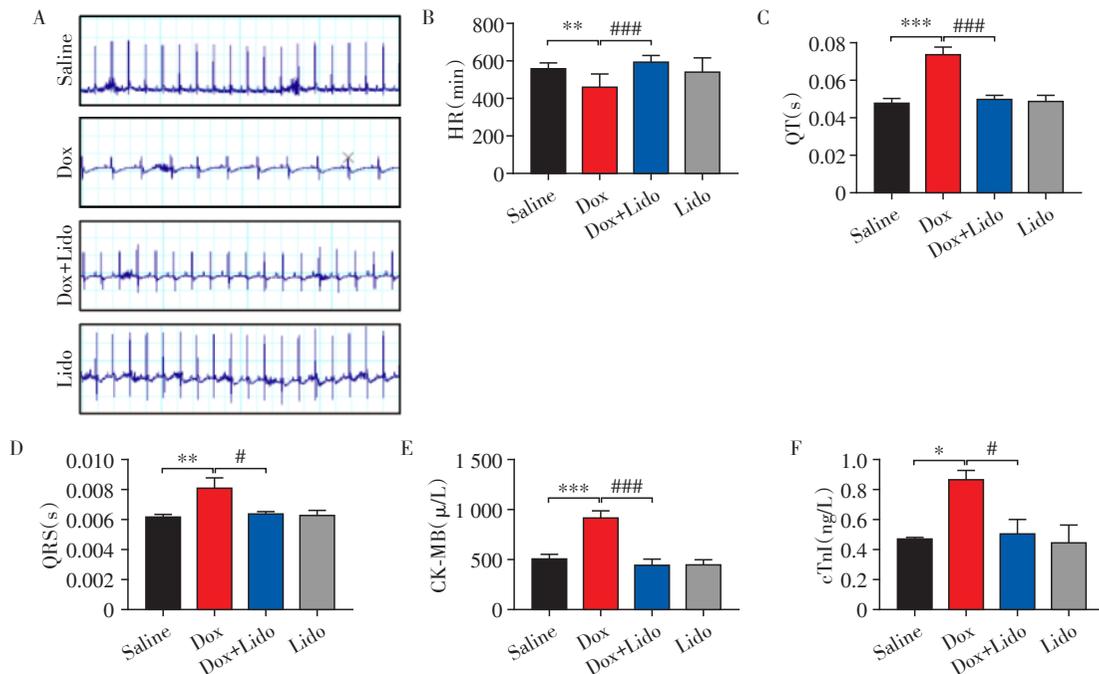
为了验证利多卡因的疗效, 采用多普勒超声技术对小鼠的心功能进行了检测。结果显示, 与 Dox



A、B: 给予 Dox 后第 7 天取材, 比较不同组间小鼠心脏大小 (n=6); C: 小鼠 7 d 内存活率 (n=6); D: 小鼠 7 d 内体重变化情况 (n=6); E: 取腹腔注射阿霉素 7 d 后小鼠心脏, 生理盐水灌注后 HE 染色, 镜下观察心肌损伤情况 (HE, ×40)。与 Saline 组比较, *P < 0.05; 与 Dox 组比较, #P < 0.05 (n=6)。

图 1 利多卡因对急性心肌损伤小鼠具有保护作用

Figure 1 Protective effect of lidocaine on acute myocardial injury in mice



A: 给予 Dox 后第 7 天检测小鼠心电图; B-D: 给予 Dox 后第 7 天考察小鼠心率、QT 间期、QRS 波时程 (n=6); E、F: 给予 Dox 后第 7 天收集小鼠血清, 考察血清中 CK-MB, cTnI 含量。与 Saline 组比较, *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001; 与 Dox 组比较, #P < 0.05, ###P < 0.001 (n=5)。

图 2 利多卡因显著缓解 Dox 诱导的心电活动异常及心肌坏死

Figure 2 Alleviating effect of lidocaine on abnormal electrical activity and myocardial necrosis by Dox

组相比,接受医用利多卡因治疗的小鼠室间隔厚度和左心室后壁厚度明显降低(图3A~C、F、G),而左心室内径则显著增加(图3D、E)。然而,射血分数和缩短分数却出现了与上述结果相反的趋势,模型组小鼠的射血分数和缩短分数相比Saline组显著升高(图3H、I),但因为心室容量发生了明显变化,所以并不能说明小鼠心功能在阿霉素造模后反而有所升高。以上结果表明,在经过利多卡因治疗后,阿霉素心脏毒性引起的心功能不全得到了改善。

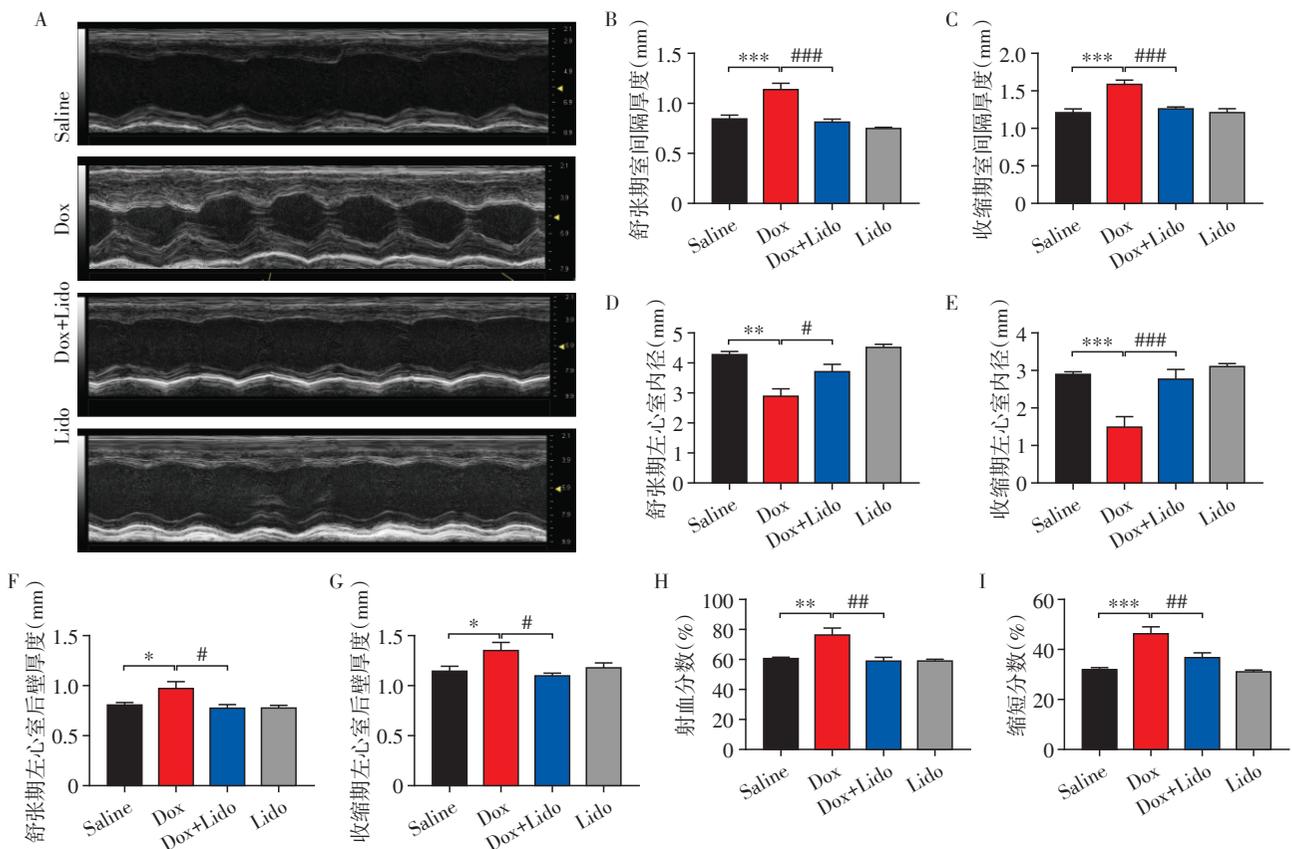
2.4 利多卡因通过激活 p-AMPK/SOCS3/CX43 信号通路缓解急性心脏损伤

为了进一步探究利多卡因发挥心脏保护作用的机制,检测了小鼠心脏中的 p-AMPK,有研究表明,AMPK 激活可以缓解心肌损伤,但具体机制未阐明。本实验结果发现,Dox 可以引起小鼠心脏中 p-AMPK 显著降低,利多卡因可以显著逆转 Dox 这一作用(图4),说明利多卡因可以激活 AMPK。为了进一步考察 AMPK 的下游分子,检测了小鼠心脏中的 SOCS3,即炎症刹车分子。SOCS3 作为 AMPK 的经

典下游已被证实,实验结果同样发现,利多卡因可以激活 AMPK,上调 SOCS3(图4A、C)。接着探讨利多卡因最终作用于哪个靶点进行心脏功能调控,结果表明,给予小鼠 Dox 后,心脏中 Cx43 表达显著降低,利多卡因治疗可以上调 Cx43(图4D),最终增强心脏节律。因此,利多卡因可能通过激活 p-AMPK/SOCS3/Cx43 信号通路缓解急性心脏损伤。

2.5 利多卡因通过抑制 TF/MMP-9 信号通路缓解急性心脏损伤

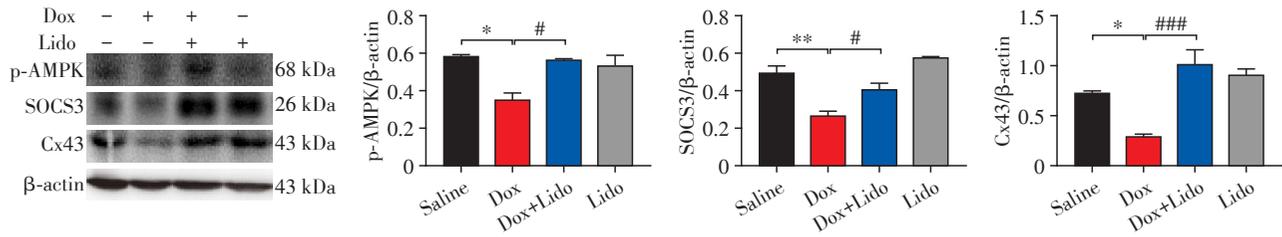
利多卡因激活 AMPK 除了可以通过上调 SOCS3/Cx43 改善 Dox 诱导的心脏毒性外,是否还有其他机制仍然未知。在前期研究工作中显示,AMPK 激活后可以抑制 TF/MMP-9 信号通路缓解化疗导致的神经病理性疼痛,为研究 TF/MMP-9 是否也参与了化疗药物 Dox 诱导的心脏损伤,本研究采用激光多普勒考察微循环障碍,发现 Dox 可诱导小鼠出现缺血缺氧损伤情况,利多卡因可显著改善局部微循环障碍(图5A、B),使用 Western blot 检测心脏组织中的 TF 再一次进行验证,结果与上述一致,



A~G:采用多普勒超声检测造模后7d小鼠心脏的室间隔厚度、左心室内径、左心室后壁厚度的变化;H、I:小鼠心脏射血分数、缩短分数的变化。与Saline组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与Dox组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$,### $P < 0.001$ ($n=5$)。

图3 利多卡因显著缓解阿霉素心脏毒性引起的心功能不全

Figure 3 Alleviating effect of lidocaine on cardiac insufficiency by Azithromycin



给予 Dox 后第 7 天取材,收集小鼠心脏组织,使用 Western blot 考察小鼠心脏中 p-AMPK、SOCS3、Cx43 表达情况。与 Saline 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 Dox 组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$,### $P < 0.001$ ($n=3$)。

图4 利多卡因通过激活 p-AMPK/SOCS3/Cx43 信号通路缓解急性心脏损伤

Figure 4 Lidocaine alleviate acute myocardial injury by activating p-AMPK/SOCS3/Cx43 signaling pathway

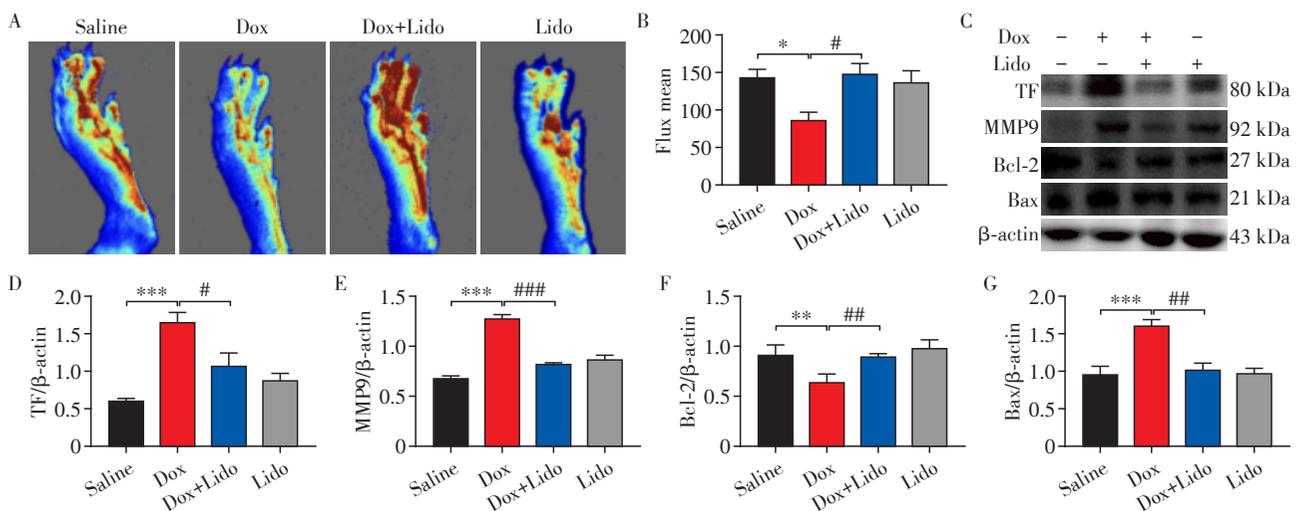
利多卡因可缓解 Dox 引起的 TF 表达升高(图 5C、D),进一步考察了 MMP-9 在急性心脏损伤中的作用,结果发现,Dox 处理组小鼠心脏组织中 MMP-9 表达量升高,利多卡因治疗组降低了小鼠心脏组织中 MMP-9(图 5C、E)。同时验证了心脏组织中凋亡蛋白的情况,发现造模后小鼠心脏 Bax 的含量显著上调,Bcl-2 的含量显著下调,而利多卡因促进 Bcl-2 的表达,并抑制 Bax 的表达(图 5C、F、G)。以上说明,利多卡因激活 AMPK 后,还可抑制 TF/MMP-9 高表达改善急性心脏损伤。

3 讨论

阿霉素是一种细胞毒性药物,可单独与其他治疗方法如手术、放疗和化疗联合治疗各种恶性肿瘤。然而,某些类型的心脏疾病,如心肌病和心力衰竭,也是由 Dox 的心脏毒性引起的^[14]。心脏毒性

可表现为心肌损伤、心功能下降及心脏电生理异常(心率减慢、QRS 波时限延长、QT 间期延长、室性和房性心律失常)等^[15]。对于阿霉素引起心脏毒性的临床治疗目前仍没有较好的方法。阿霉素导致心脏毒性的可能原因主要有氧化应激、 Ca^{2+} 超载、选择性抑制心肌基因表达以及细胞凋亡等,其中最为人们所认同的原因是氧化应激^[16]。有研究指出,炎症反应可能在其中扮演着重要角色^[17]。本实验结果验证了这一点,TF/MMP-9 介导的炎症反应在急性心肌损伤中发挥了重要作用。

利多卡因是一种广泛使用的短效局麻药和抗心律失常药物,既往研究表明,低剂量静脉注射利多卡因对于心脏缺血再灌注损伤具有保护作用^[18]。本研究结果显示,经过利多卡因治疗后小鼠 TF、MMP-9 下降,心律失常得到缓解,心功能得以改善,表明利多卡因对于阿霉素引起的心脏毒性治疗有效。



A、B: 给予 Dox 后第 7 天,采用激光多普勒考察小鼠足底微循环障碍情况($n=5$);C-G: 使用 Western blot 检测小鼠心脏组织中 TF、MMP-9、Bcl-2 和 Bax 的表达情况。与 Saline 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与 Dox 组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$,### $P < 0.001$ ($n=3$)。

图5 利多卡因通过抑制 TF/MMP-9 信号通路缓解急性心脏损伤

Figure 5 Lidocaine alleviate acute myocardial injury by inhibiting TF/MMP-9 signaling pathway

利多卡因缓解 Dox 心脏毒性的机制目前尚不明确,最近的研究表明利多卡因可以通过上调 AMPK 减轻炎症反应,而炎症反应是 Dox 引起的心脏毒性的主要原因^[19]。本实验发现在小鼠心脏组织中 Dox+Lido 组 AMPK 的表达高于 Dox 组,TF、MMP-9 的表达低于 Dox 组,因此有理由认为利多卡因通过上调 AMPK 起到心肌保护作用。需要指出的是,本次实验考察的是小鼠外周微循环的缺血,在接下来的工作中计划利用 SHp 缺血归巢肽靶向作用于损伤区域检测心脏缺血情况以证明阿霉素诱导心脏发生了明显缺血改变。

Cx43 是一种缝隙连接蛋白,存在于各种细胞的线粒体中。Cx43 的调控是通过磷酸化状态来实现的,磷酸化水平增加,Cx43 表达下降^[20]。在 Dox 引起的心脏毒性中线粒体 Cx43 的表达改变了缝隙连接,导致心肌细胞缝隙链接通透性下降,而 Cx43 的失调与心脏保护功能的丧失有关,在患病的心脏中被高度重构,主要导致心功能下降、心力衰竭、心律失常等。有研究表明,在病理生理条件下,维持 Cx43 的表达/非磷酸化是克服心血管疾病后果的一个治疗靶点^[21]。经过 Dox 刺激后,小鼠心脏组织中 Cx43 表达降低,利多卡因治疗后,Cx43 上调,表明利多卡因可能通过上调 Cx43 降低 Dox 引起的心脏毒性。在循环系统中,利多卡因多作为抢救用药,被用于急性心肌梗死、洋地黄药物中毒或外科及介入手术引起的室性心律失常,如室性心动过速、室性期前收缩以及心室颤动,常见的不良反应包括血压下降、严重心动过缓、心脏停搏等,尽管有文献指出低剂量缓慢注射利多卡因对于无基础心脏疾病的患者是安全的^[22],但是临床上对于利多卡因常规应用于心脏疾病的治疗仍采取保守态度,因此相关研究仍需要进一步深入。

通过本次研究,利多卡因静脉注射治疗可以改善 Dox 引起的心脏毒性,其机制可能是通过激活心脏组织中的 AMPK,激活 SOCS3/Cx43 信号通路,并且抑制 TF/MMP-9 信号通路,最终发挥心脏保护作用。因此,静脉使用利多卡因注射液可能为阿霉素心脏毒性的临床治疗带来新的思路,但具体的临床应用仍待进一步验证。

[参考文献]

- [1] FANG X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. Proc Natl Acad Sci, 2019, 116(7): 2672-2680
- [2] 周旭婕,吴 靓,朱 磊,等. RNPC1 基因对乳腺癌细胞

- MCF-7 阿霉素药物敏感性的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(9): 1099-1103
- [3] LI D, YANG Y, WANG S, et al. Role of acetylation in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Redox Biol, 2021, 46: 102089
- [4] YU J, QI H, ZHANG H, et al. Morin inhibits dox-induced vascular inflammation by regulating PTEN/AKT/NF- κ B pathway[J]. Inflammation, 2022, 45(6): 2406-2418
- [5] ALTOMARE C, LODRINI A M, MILANO G, et al. Structural and electrophysiological changes in a model of cardiotoxicity induced by anthracycline combined with trastuzumab[J]. Front Physiol, 2021, 12: 658790
- [6] MARTINS-MARQUES T, PINHO M J, ZUZARTE M, et al. Presence of Cx43 in extracellular vesicles reduces the cardiotoxicity of the anti-tumour therapeutic approach with doxorubicin[J]. J Extracell Vesicles, 2016, 5(1): 32538
- [7] LIU M H, LIN X L, GUO D M, et al. Resveratrol protects cardiomyocytes from doxorubicin-induced apoptosis through the AMPK/P53 pathway[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2): 1281-1286
- [8] LI M Y, ZHU X L, ZHAO B X, et al. Adrenomedullin alleviates the pyroptosis of Leydig cells by promoting autophagy via the ROS-AMPK-mTOR axis[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 489
- [9] WAN L, JIA R, JI L, et al. AMPK-autophagy-mediated inhibition of microRNA-30a-5p alleviates morphine tolerance via SOCS3-dependent neuroinflammation suppression[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 25
- [10] AMORIM T M, DOWER N, STOCCO M B, et al. Effects of intracameral injection of epinephrine and 2% lidocaine on pupil diameter, intraocular pressure, and cardiovascular parameters in healthy cats[J]. Vet Ophthalmol, 2019, 22(3): 276-283
- [11] VAN PARIDON P, PANOVA-NOEVA M, VAN OERLE R, et al. Relation between tissue factor pathway inhibitor activity and cardiovascular risk factors and diseases in a large population sample[J]. Thromb Haemost, 2021, 121(2): 174-181
- [12] YANG Y, HU L, WANG C, et al. p38/TF/HIF- α Signaling Pathway Participates in the Progression of CIPN in Mice[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 5347804
- [13] GU H, WANG C, LI J, et al. High mobility group box-1-toll-like receptor 4-phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B-mediated generation of matrix metalloproteinase-9 in the dorsal root ganglion promotes chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Int J Cancer, 2020, 146(10): 2810-2821
- [14] TADOKORO T, IKEDA M, IDE T, et al. Mitochondria-de-

- pendent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity[J]. JCI Insight, 2020, 5(9):e169756
- [15] LI X, LIANG J, QIN A, et al. Protective effect of Di'ao Xinxuekang capsule against doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 287:114943
- [16] YARMOHAMMADI F, REZAEI R, HAYE A W, et al. Endoplasmic reticulum stress in doxorubicin-induced cardiotoxicity may be therapeutically targeted by natural and chemical compounds: a review [J]. Pharmacol Res, 2021, 164:105383
- [17] LI M, SALA V, De SANTIS M C, et al. Phosphoinositide 3-Kinase gamma inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth [J]. Circulation, 2018, 138(7):696-711
- [18] LV L, YAN L, LIU X, et al. Effectiveness of lidocaine/prilocaine cream on cardiovascular reactions from endotracheal intubation and cough events during recovery period of older patients under general anesthesia: prospective, randomized placebo-controlled study [J]. BMC Geriatr, 2020, 20(1):344
- [19] ZHANG Y, TAO G J, HU L, et al. Lidocaine alleviates morphine tolerance via AMPK-SOCS3-dependent neuroinflammation suppression in the spinal cord [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1):211
- [20] ALMAD A A, TAGA A, JOSEPH J, et al. Cx43 hemichannels contribute to astrocyte-mediated toxicity in sporadic and familial ALS [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(13):e2107391119
- [21] SUGITA J, FUJII K, NAKAYAMA Y, et al. Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):1910
- [22] 杨雅婷,蔡东妙,栾海星,等.静脉持续输注利多卡因对止血带相关高血压的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(6):871-874

[收稿日期] 2023-03-30

(本文编辑:唐震)

欢迎投稿 欢迎订閱