

白藜芦醇对阿霉素诱导心肌细胞凋亡的保护作用及机制研究

俞健颖 潘建安 张俊峰 王长谦 顾俊

【摘要】 目的:探讨白藜芦醇(RSV)对阿霉素诱导的心肌细胞凋亡的保护作用及对 E2F 转录因子 1(E2F1)/腺苷酸活化蛋白激酶 $\alpha 2$ (AMPK $\alpha 2$)信号通路的影响。 方法:用小干扰 RNA siE2F1 转染 H9c2 心肌细胞,将 H9c2 细胞分为对照组、阿霉素组、siE2F1 组、阿霉素+siE2F1 组、RSV 组、阿霉素+RSV 组,阿霉素终浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$, RSV 终浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$ 。各组干预 24 h 后,检测 E2F1、AMPK $\alpha 2$ 和胱天蛋白酶-3 剪切体(cleaved caspase-3)的蛋白表达水平及心肌细胞凋亡率。 结果:与对照组相比,阿霉素组 E2F1、AMPK $\alpha 2$ 和 cleaved caspase-3 的蛋白表达水平和心肌细胞凋亡率均显著增加(P 均 <0.001)。细胞转染后,siE2F1 显著抑制 E2F1 的表达。与阿霉素组相比,阿霉素+siE2F1 组 E2F1、AMPK $\alpha 2$ 和 cleaved caspase-3 的蛋白表达水平及心肌细胞凋亡率显著降低(P 均 <0.001)。RSV 干预能够部分逆转阿霉素诱导的心肌细胞凋亡($P<0.001$),与阿霉素组相比,阿霉素+RSV 组 E2F1、AMPK $\alpha 2$ 和 cleaved caspase-3 的蛋白表达水平显著降低(P 均 <0.001)。 结论:RSV 可减轻阿霉素诱导的心肌细胞凋亡,其机制可能与抑制 E2F1/AMPK $\alpha 2$ 通路的激活有关。

【关键词】 阿霉素;心肌细胞;凋亡;E2F 转录因子 1;白藜芦醇

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.06.006

Protective effect and mechanism of resveratrol on doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis YU Jianying, PAN Jianan, ZHANG Junfeng, WANG Changqian, GU Jun Department of Cardiology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of resveratrol (RSV) on doxorubicin (DOX)-induced cardiomyocyte apoptosis and E2F transcription factor 1 (E2F1)/AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ (AMPK $\alpha 2$) signaling pathway. **Methods:** A small interfering RNA siE2F1 was used to transfect the rat cardiomyocyte cell line (H9c2). H9c2 cells were divided into six groups: control group, DOX group, siE2F1 group, DOX+siE2F1 group, RSV group and DOX+RSV group. The final concentration of DOX and RSV were 1 $\mu\text{mol/L}$ and 20 $\mu\text{mol/L}$, respectively. Expression of E2F1, AMPK $\alpha 2$, cleaved caspase-3 and the apoptosis rate of cardiomyocytes were detected at 24 hours after intervention in each group. **Results:** Compared with the control group, the expression of E2F1, AMPK $\alpha 2$, cleaved caspase-3 and the apoptosis rate of cardiomyocytes significantly increased in the DOX group (P all <0.001). After transfection, siE2F1 significantly inhibited the expression of E2F1. Compared with the DOX group, the expression of E2F1, AMPK $\alpha 2$, cleaved caspase-3 and the apoptosis rate of cardiomyocytes in DOX + siE2F1 group significantly decreased (P all <0.001). RSV partially reversed the apoptosis of cardiomyocytes induced by DOX ($P<0.001$). The expression of E2F1, AMPK $\alpha 2$ and cleaved caspase-3

significantly decreased in RSV + DOX group compared with the DOX group (P all < 0.001). **Conclusions:** RSV can attenuate DOX-induced cardiomyocyte apoptosis, and its mechanism may be related to the inhibition of E2F1/AMPK α 2 pathway activation.

[Key words] Doxorubicin; Cardiomyocyte; Apoptosis; E2F transcription factor 1; Resveratrol

阿霉素是一种广泛应用于治疗实体肿瘤和血液系统肿瘤的细胞毒药物,该药物的心脏毒性限制了其应用^[1]。研究表明,阿霉素的心脏毒性与化疗周期中阿霉素的总累积剂量相关,长期高剂量使用可导致严重且不可逆的退行性心肌病和充血性心力衰竭^[2-4]。阿霉素引起心脏不良反应的机制尚未完全明确,可能涉及多种途径,包括氧自由基生成、过氧亚硝酸盐形成、钙超载、线粒体功能障碍、细胞凋亡及自噬等^[5-6]。

E2F 转录因子 1(E2F1)通过影响细胞周期,在癌症进展中发挥重要作用^[7]。研究表明,E2F1 调节腺苷酸活化蛋白激酶 α 2(AMPK α 2),参与阿霉素诱导的心脏毒性^[8-9]。白藜芦醇(RSV)是一种天然的植物抗毒素,可以通过减少氧化应激、抑制细胞凋亡和调节自噬过程,部分逆转阿霉素的心脏毒性^[11-13]。本研究拟通过建立细胞模型,探讨 RSV 对阿霉素诱导的心肌细胞凋亡的调控作用,以及 E2F1/AMPK α 2 信号通路在其中发挥的作用。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

大鼠心肌细胞系(H9c2)购自美国组织培养中心(ATCC),采用含 10% 胎牛血清(FBS)、100 U/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素的 DMEM 培养基培养细胞。用无血清培养基冲洗细胞后,将细胞予以不同时间梯度的 1 μ mol/L 阿霉素处理。细胞处理后,取 96 孔板,每孔加入细胞悬液 100 μ L,细胞浓度为 2×10^5 个/mL,加入 5 g/L MTT 溶液 20 μ L,于 37 $^{\circ}$ C 反应 4 h。加入二甲基亚砜(DMSO) 150 μ L,酶标仪检测 490 nm 波长处的吸光度值。

1.2 细胞转染

待 H9c2 细胞生长至 70% 融合度时,根据 Lipofectamine Plus(Invitrogen 公司)说明书,采用终浓度为 40 nmol/L 的 E2F1 的小干扰 RNA siE2F1 转染 H9c2 细胞(siE2F1 转染组),靶序列为 5'-CCUGGAGCAUGUUAAGAAU-3'。siRNA 阴性对照组转染终浓度为 40 nmol/L 的 siRNA 阴性对照,空白对照组加入等量生理盐水培养,转染 6 h 后更换为完全培养基继续培养 48 h,收集细胞检测 E2F1 的表达水平。实时聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 E2F1 转染效率,Trizol 法提取细胞总 RNA,

以反转录试剂盒(TOYOBO 公司)将总 RNA 反转录合成 cDNA,以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。扩增条件:95 $^{\circ}$ C,10 min 解链;随后 95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,40 个循环。内参 GAPDH 引物序列:上游引物 5'-ATGGGGAAGGTGAAGGTCG-3',下游引物 5'-GGGGTCATTGATGGCAACAATA-3'。E2F1 引物序列:上游引物 5'-GCAACGCCGCAGGCGCCC-3',下游引物 5'-GAGTTGGATGCCCTCCAGG-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 E2F1 mRNA 的相对表达量。

1.3 实验分组

将 H9c2 细胞分为 6 组:对照组、阿霉素组、siE2F1 组、阿霉素 + siE2F1 组、RSV 组、阿霉素 + RSV 组。阿霉素组加入终浓度为 1 μ mol/L 的阿霉素,siE2F1 组在 siE2F1 转染细胞中加入等量的生理盐水,阿霉素 + siE2F1 组为 siE2F1 转染细胞,加入终浓度为 1 μ mol/L 的阿霉素,RSV 组加入终浓度为 20 μ mol/L 的 RSV,阿霉素 + RSV 组同时加入终浓度为 1 μ mol/L 的阿霉素和 20 μ mol/L 的 RSV,对照组加入等量的生理盐水,干预 24 h 后收获细胞。

1.4 细胞凋亡检测

按照凋亡检测试剂盒(BD Pharmingen 公司)使用说明书,采用 Annexin V-FITC 和 PI 各 5 μ L 对细胞进行双染色。室温避光孵育 15 min 后,流式细胞仪检测细胞凋亡水平。

1.5 Western blot 法检测蛋白表达水平

采用 RIPA 细胞裂解液提取细胞蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)对蛋白(20 μ g)进行分离,转移到硝酸纤维素膜上。5%脱脂牛奶封闭 1 h,E2F1 兔多克隆抗体(1 : 1 000, Sigma-Aldrich 公司)、AMPK α 2 兔单克隆抗体(1 : 1 000, Sigma-Aldrich 公司)、胱天蛋白酶-3(caspase-3)兔多克隆抗体(1 : 1 000, Cell Signaling Technology 公司)、GAPDH 兔多克隆抗体(1 : 1 000, Sigma-Aldrich 公司)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,山羊抗兔二抗(1 : 5 000)常温孵育 1 h。滴加 ECL 化学发光剂,化学发光成像系统(Bio-rad 公司)显影,并用 ImageJ 软件对条带灰度值进行分析。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。

连续变量以均数 ± 标准差表示,两个独立样本间比较用 *t* 检验,多个独立样本间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 Dunnett-*t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阿霉素降低心肌细胞活力

阿霉素损伤可显著降低心肌细胞活力,并呈时间依赖性(阿霉素不同处理时间与 0 h 相比, P 均 <0.05),当处理时间为 24 h 时,细胞活力下降约 50%,损伤程度适宜,以该浓度进行后续实验。

2.2 siE2F1 转染抑制 E2F1 表达

转染 48 h 后,siE2F1 转染组 E2F1 mRNA 和蛋白的表达水平与 siRNA 阴性对照组和空白对照组相比均显著降低(P 均 <0.001),见表 1。

表 1 转染后各组 E2F1 mRNA 和蛋白表达水平比较

组别	mRNA 相对表达水平	蛋白相对表达水平
空白对照组	0.97 ± 0.01	1.02 ± 0.01
siRNA 阴性对照组	1.01 ± 0.02	0.99 ± 0.02
siE2F1 组	0.23 ± 0.01 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.30 ± 0.02 ⁽¹⁾⁽²⁾

注:与空白对照组比较,⁽¹⁾ $P<0.001$;与 siRNA 阴性对照组比较,⁽²⁾ $P<0.001$

2.3 阿霉素通过上调 E2F1 诱导心肌细胞凋亡

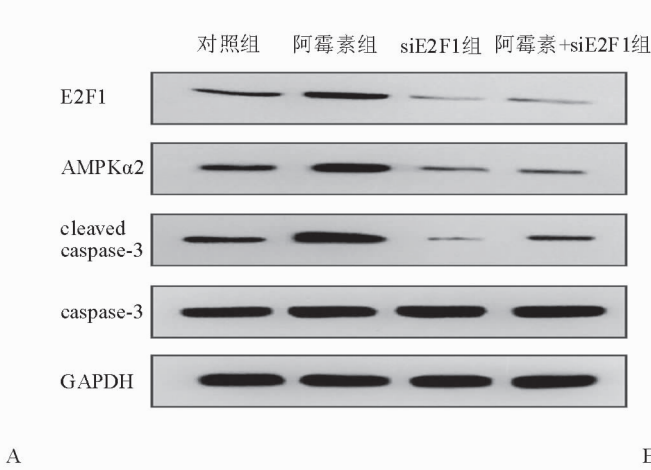
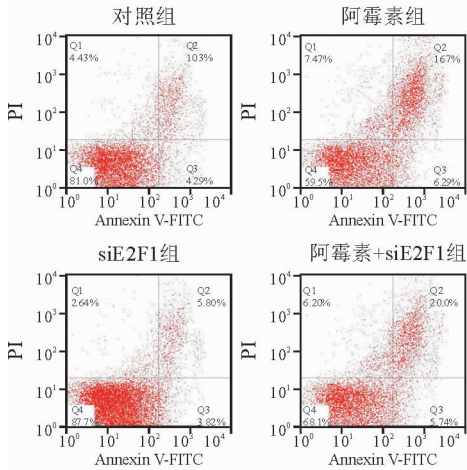
采用 Annexin V/PI 双染流式细胞术检测细胞凋亡,与对照组相比,阿霉素组 H9c2 心肌细胞凋亡

率显著升高,siE2F1 组凋亡率显著降低,阿霉素 + siE2F1 组凋亡率显著升高(P 均 <0.05)。与阿霉素组相比,阿霉素 + siE2F1 组凋亡率显著降低($P<0.001$)。见图 1A、表 2。

采用 Western blot 法检测细胞内蛋白水平,与对照组相比,阿霉素组 E2F1、AMPK α 2 和 caspase-3 剪切体(cleaved caspase-3)的蛋白表达水平显著升高(P 均 <0.001);siE2F1 组 E2F1、AMPK α 2 的蛋白表达水平显著降低(P 均 <0.001),cleaved caspase-3 的蛋白表达水平无统计学差异;阿霉素 + siE2F1 组 E2F1、AMPK α 2 的蛋白表达水平显著降低,cleaved caspase-3 的蛋白表达水平显著升高(P 均 <0.001)。但与阿霉素组相比,阿霉素 + siE2F1 组 E2F1、AMPK α 2 和 cleaved caspase-3 的蛋白表达水平均显著降低(P 均 <0.001)。见图 1B、表 2。

2.3 RSV 通过抑制 E2F1 部分逆转阿霉素介导的心肌细胞凋亡

Annexin V/PI 双染流式细胞术检测显示,RSV 组细胞凋亡率与对照组、阿霉素组相比显著降低(P 均 <0.05);阿霉素 + RSV 组细胞凋亡率虽高于对照组,但显著低于阿霉素组(P 均 <0.001)。见图 2A、表 3。



注:A 为 Annexin V/PI 双染色法检测各组心肌细胞凋亡水平;B 为 Western blot 法检测各组心肌细胞蛋白表达情况

图 1 siE2F1 转染后心肌细胞凋亡水平和凋亡相关蛋白的表达情况

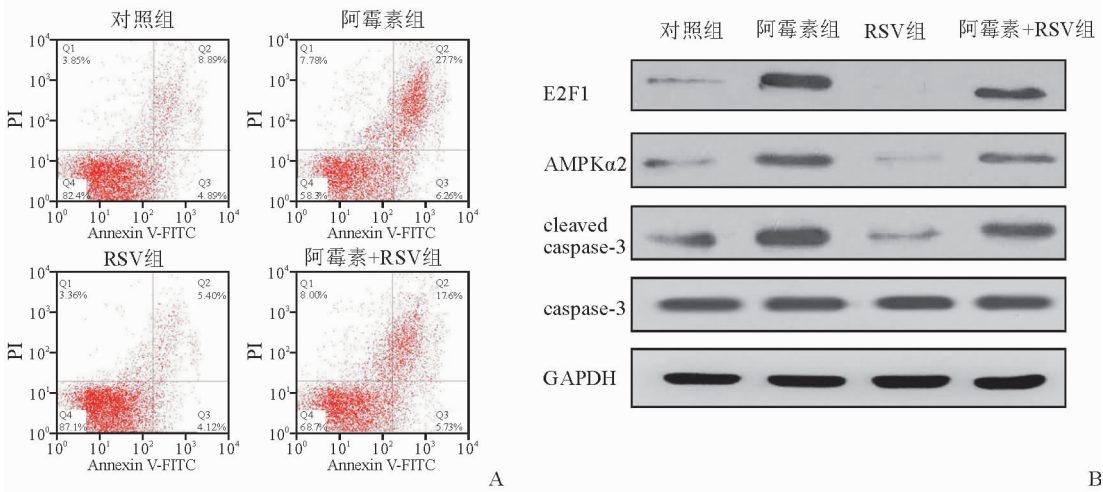
表 2 siE2F1 转染后各组 H9c2 心肌细胞凋亡率及凋亡相关蛋白表达水平的比较

组别	H9c2 细胞凋亡率/%	E2F1/GAPDH	AMPK α 2/GAPDH	cleaved caspase3/caspase3
对照组	12.27 ± 1.62	0.98 ± 0.03	1.03 ± 0.02	0.97 ± 0.01
阿霉素组	32.13 ± 1.92 ⁽²⁾	3.26 ± 0.02 ⁽²⁾	3.79 ± 0.03 ⁽²⁾	5.78 ± 0.01 ⁽²⁾
siE2F1 组	7.91 ± 1.12 ⁽¹⁾⁽³⁾	0.31 ± 0.02 ⁽²⁾⁽³⁾	0.43 ± 0.03 ⁽²⁾⁽³⁾	0.57 ± 0.02 ⁽³⁾
阿霉素 + siE2F1 组	23.14 ± 1.55 ⁽²⁾⁽³⁾	0.35 ± 0.03 ⁽²⁾⁽³⁾	0.47 ± 0.02 ⁽²⁾⁽³⁾	2.71 ± 0.02 ⁽²⁾⁽³⁾

注:与对照组比较,⁽¹⁾ $P<0.05$,⁽²⁾ $P<0.001$;与阿霉素组比较,⁽³⁾ $P<0.001$

RSV 组 E2F1、AMPK α 2 和 cleaved caspase-3 的蛋白表达水平与对照组、阿霉素组相比显著降低 (P 均 <0.05)。阿霉素+RSV 组 E2F1、AMPK α 2

和 cleaved caspase-3 的蛋白表达水平虽高于对照组,但与阿霉素组相比显著降低(P 均 <0.001)。见图 2B、表 3。



注:A 为 Annexin V/PI 双染色法检测各组心肌细胞凋亡水平;B 为 Western blot 法检测各组心肌细胞蛋白表达情况

图 2 RSV 干预后各组心肌细胞凋亡水平和凋亡相关蛋白的表达情况

表 3 RSV 干预后各组 H9c2 心肌细胞凋亡率及凋亡相关蛋白表达水平的比较

组别	H9c2 细胞凋亡率/%	E2F1/GAPDH	AMPK α 2/GAPDH	cleaved caspase3/caspase3
对照组	13.57 \pm 1.98	0.97 \pm 0.01	1.04 \pm 0.01	0.96 \pm 0.01
阿霉素组	31.53 \pm 1.02 ⁽²⁾	3.91 \pm 0.05 ⁽²⁾	3.99 \pm 0.01 ⁽²⁾	5.66 \pm 0.02 ⁽²⁾
RSV 组	9.91 \pm 1.93 ⁽¹⁾⁽³⁾	0.41 \pm 0.01 ⁽¹⁾⁽³⁾	0.47 \pm 0.03 ⁽¹⁾⁽³⁾	0.45 \pm 0.01 ⁽¹⁾⁽³⁾
阿霉素 + RSV 组	20.07 \pm 1.09 ⁽²⁾⁽³⁾	1.94 \pm 0.04 ⁽²⁾⁽³⁾	1.94 \pm 0.06 ⁽²⁾⁽³⁾	1.94 \pm 0.01 ⁽²⁾⁽³⁾

注:与对照组比较,⁽¹⁾ $P<0.05$,⁽²⁾ $P<0.001$;与阿霉素组比较,⁽³⁾ $P<0.001$

3 讨论

阿霉素属蒽环类抗肿瘤药物,广泛应用于实体肿瘤和血液系统肿瘤的治疗^[14]。阿霉素在发挥抗肿瘤作用的同时,可对正常细胞产生毒性,由于其容易在心肌细胞中积累,故有明显的心脏毒性^[2-4,15]。本研究结果提示阿霉素能够降低心肌细胞的活力,促使心肌细胞发生凋亡。

我们既往的研究证明阿霉素诱导的心脏毒性与 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK)/p53 和 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)/自噬相关蛋白 1(Ulk1)的信号通路有关^[11-12,16]。但有关阿霉素对 AMPK 活化作用的研究得出了不同结论^[9,17-19]。AMPK 可能有具有双重作用的亚型,即具有维持细胞存活特性的亚型 (AMPK α 1) 和诱导细胞凋亡的亚型 (AMPK α 2)^[9]。另外,E2F1 可通过转录激活 G1/S 转换和调节有丝分裂的相关基因,使细胞进行不可逆的 DNA 复制,在癌症进展中发挥重要作用^[7]。随后的研究表明,与增殖和恶性转化相关的其

他生物过程也受 E2F1 调节,包括细胞生长、自噬、侵袭和转移^[20-21]。E2F1 还可通过激活 AMPK α 2,参与阿霉素诱导的心脏毒性过程^[9]。本研究结果显示,在 H9c2 心肌细胞中,阿霉素可诱导 E2F1 和 AMPK α 2 的激活,抑制 E2F1 可减轻阿霉素诱导的 AMPK α 2 的激活和细胞凋亡过程。

RSV 是一种在葡萄中大量存在的多酚化合物,具有抗氧化、抗炎和抗癌特性^[10]。RSV 的心脏保护作用与减少氧化应激、抑制细胞凋亡和调节自噬等相关^[11-12]。研究表明,RSV 可减少过氧化氢诱导的心肌细胞氧化应激,从而在糖尿病心肌病大鼠模型中发挥心脏保护作用^[13,22]。RSV 还可通过抑制 Bax 和 caspase-3 的活化,抑制缺氧诱导的心肌细胞凋亡^[23-25]。既往的研究表明,RSV 与阿霉素联合使用可以预防阿霉素的心脏毒性,并在体内和体外协同抑制肿瘤细胞的增殖和迁移^[11-12,16]。RSV 能够通过下调 E2F1 和抑制磷酸化的丝氨酸/苏氨酸激酶 (p-AKT),增加鼻咽癌 (NPC) 细胞对放射的敏感性,

促进 NPC 凋亡^[26]。本研究发现,RSV 可部分逆转阿霉素引起的 H9c2 心肌细胞凋亡,抑制 E2F1 和 AMPK α 2 的激活,提示 RSV 对阿霉素所致心肌细胞凋亡的保护作用可能是通过调控 E2F1/AMPK α 2 信号通路实现的。

参 考 文 献

- [1] Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, et al. Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(6):1003-1011.
- [2] Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10):950-961.
- [3] Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10):1042-1049.
- [4] Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases[J]. *Am J Med*, 1977, 62(2):200-208.
- [5] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Nat Med*, 2012, 18(11):1639-1642.
- [6] Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(9):938-945.
- [7] Iaquinta PJ, Lees JA. Life and death decisions by the E2F transcription factors[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(6):649-657.
- [8] Meo-Evoli N, Almacellas E, Massucci FA, et al. V-ATPase: a master effector of E2F1-mediated lysosomal trafficking, mTORC1 activation and autophagy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29):28057-28070.
- [9] Yang W, Park IJ, Yun H, et al. AMP-activated protein kinase α 2 and E2F1 transcription factor mediate doxorubicin-induced cytotoxicity by forming a positive signal loop in mouse embryonic fibroblasts and non-carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(8):4839-4852.
- [10] Huang XT, Li X, Xie ML, et al. Resveratrol: review on its discovery, anti-leukemia effects and pharmacokinetics [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 306:29-38.
- [11] Gu J, Hu W, Song ZP, et al. Resveratrol-induced autophagy promotes survival and attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 32:1-7.
- [12] Gu J, Hu W, Zhang DD. Resveratrol, a polyphenol phytoalexin, protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(10):2324-2328.
- [13] Movahed A, Yu L, Thandapilly SJ, et al. Resveratrol protects adult cardiomyocytes against oxidative stress mediated cell injury[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2012, 527(2):74-80.
- [14] Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(4):853-858.
- [15] 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.
- [16] Gu J, Song ZP, Gui DM, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in lymphoma nude mice by heme oxygenase-1 induction [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2012, 12(4):341-349.
- [17] Wang X, Wang XL, Chen HL, et al. Ghrelin inhibits doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting excessive autophagy through AMPK and p38-MAPK [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(3):334-350.
- [18] Gao S, Li H, Feng XJ, et al. α -Enolase plays a catalytically independent role in doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis and mitochondrial dysfunction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 79:92-103.
- [19] Sun A, Cheng Y, Zhang Y, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 ameliorates doxorubicin-induced myocardial dysfunction through detoxification of 4-HNE and suppression of autophagy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 71:92-104.
- [20] Denechaud PD, Fajas L, Giral A. E2F1, a novel regulator of metabolism[J]. *Front Endocrinol*, 2017, 8:311.
- [21] Jiang H, Martin V, Gomez-Manzano C, et al. The RB-E2F1 pathway regulates autophagy[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20):7882-7893.
- [22] Mohammadshahi M, Haidari F, Soufi FG. Chronic resveratrol administration improves diabetic cardiomyopathy in part by reducing oxidative stress[J]. *Cardiol J*, 2014, 21(1):39-46.
- [23] Usta E, Mustafi M, Walker T, et al. Resveratrol suppresses apoptosis in intact human cardiac tissue—in vitro model simulating extracorporeal circulation [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2011, 52(3):399-409.
- [24] Moreira AC, Branco AF, Sampaio SF, et al. Mitochondrial apoptosis-inducing factor is involved in doxorubicin-induced toxicity on H9c2 cardiomyoblasts[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(12 Pt A):2468-2478.
- [25] Zhang C, Feng Y, Qu S, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53 [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3):538-545.
- [26] Tan Y, Wei X, Zhang W, et al. Resveratrol enhances the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells by downregulating E2F1 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3):1833-1841.

(收稿:2019-07-05 修回:2019-09-18)

(本文编辑:胡晓静)